

ЛАТЫПОВА ГУЗЕЛЬ МИНУЛЛОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА
PRIMULA L. И РОДА *HUMULUS* L.**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор фармацевтических наук, профессор
Бубенчикова Валентина Николаевна

Официальные оппоненты:

Гравель Ирина Валерьевна, доктор фармацевтических наук, доцент, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии, профессор кафедры;

Лякина Марина Николаевна, доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, управление экспертизы лекарственных средств № 3, заместитель начальника управления;

Браславский Валерий Борисович, доктор фармацевтических наук, доцент, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, доцент кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва.

Защита диссертации состоится 04 июня 2015 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

к. фарм. н., доцент



Петрухина Ирина Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. По данным ВОЗ, 80% населения применяют лекарственные препараты растительного происхождения (ВОЗ, Женева, 2003). Для большинства фитопрепаратов в отличие от синтетических средств характерны поливалентное воздействие на организм человека, минимальное количество побочных эффектов при рациональном применении, возможность длительного приема. В связи с ростом потребности в фитопрепаратах важное место занимает расширение ассортимента лекарственного растительного сырья (ЛРС) за счет комплексного использования растений, отходов производства и внедрения в медицинскую практику малоизученных видов растений. С этой точки зрения значительный интерес представляют растения рода первоцвет и рода хмель, как источники гидрофильных и липофильных веществ, широко распространенные на территории РФ.

Немаловажной задачей является рациональное использование растительных ресурсов РФ. Поэтому исследование отходов фармацевтической промышленности и аграрного сектора (надземной части первоцвета весеннего, листьев культивируемых сортов и дикорастущего хмеля обыкновенного) как доступных источников биологически активных веществ (БАВ), возможности использования их в медицине и иных отраслях народного хозяйства представляет практический интерес и имеет социально-экономическое значение.

В частности, в РФ в качестве пищевого поливитаминного растительного сырья разрешены только листья первоцвета весеннего (ГОСТ 3166-76 «Листья первоцвета весеннего»), тогда как корневища с корнями первоцвета весеннего входят в Европейскую, Немецкую и другие фармакопеи. Согласно Европейской фармакопее официальным сырьем являются корневища с корнями *Primula veris* L., *Primula elatior* (L.) Hill., на их основе созданы биологически активные добавки (БАД) к пище и, что особенно важно, отхаркивающие лекарственные препараты зарубежного производства («Бронхипрет ТП», «Синупрет», «Бронхикум эликсир» и др.), включенные в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения (ГРЛС). При этом надземная часть первоцвета весеннего недостаточно изучена в отношении химического состава, фармакологических свойств и используется лишь как пищевое поливитаминное сырье.

Кроме того, перспективными представляются изучение и внедрение в медицинскую практику в качестве дополнительных источников первоцвета весеннего малоизученных близкородственных видов с достаточной сырьевой базой на территории РФ.

Хмель обыкновенный в нашей стране и за рубежом нашел широкое применение в медицинской практике и пищевой промышленности. Во многих странах хмель издавна культивируется в промышленных масштабах для нужд

пищевой и фармацевтической промышленности. Основное товарное производство хмеля в РФ расположено в Чувашской Республике, Республике Марий Эл, Алтайском крае, хмельники были заложены в Республике Башкортостан (РБ).

В РФ разрешены к применению «Хмеля соплодия», «Экстракт шишек хмеля», «Хмеля экстракт жидкий», «Хмеля масло». В пищевой промышленности используются хмель-сырец, молотый гранулированный, брикетированный, прессованный, лупулиновые препараты, различные хмелевые экстракты.

Всесторонняя изученность соплодий хмеля определяет их широкое применение в медицинской практике, пищевой и пивоваренной промышленности. В фармацевтическом производстве используются соплодия хмеля дикорастущего вида и культивируемых сортов. Листья хмеля, имеющие большую вегетативную массу, ввиду недостаточной изученности их химического состава и фармакологических свойств используются нерационально, ограниченно – в народной медицине как седативное средство и салатное растение, причем листья хмеля являются отходами хмелепроизводства, требующими затраты на утилизацию.

В этой связи целесообразным и перспективным направлением является детальное изучение химического состава, биологических и фармакологических свойств рассматриваемых растений рода *Primula* L. и рода *Humulus* L. и возможность разработки на их основе фитопрепаратов, обладающих профилактическими и лечебными действиями.

Не менее важными являются вопросы стандартизации ЛРС. Существующая отечественная нормативная документация (НД) на листья первоцвета весеннего (ГОСТ 3166-76) не позволяет объективно оценивать качество ЛРС. Возможность внедрения травы первоцветов и листьев хмеля обыкновенного в медицинскую практику делает актуальной разработку современной НД на указанные виды сырья.

Таким образом, изучение химического состава, фармакологических свойств, стандартизация сырья растений рода первоцвет и рода хмель с целью рационального использования, обоснования путей применения в медицинской практике являются актуальными задачами.

Степень разработанности темы исследования. Растения рода первоцвет известны как источники тритерпеновых сапонинов, органических кислот, витамина С, углеводов и других БАВ. Наиболее изучены в отношении химического состава корневища с корнями *Primula veris* L., *Primula elatior* (L.) Hill. Исследованию сапонинов посвящены зарубежные и отечественные работы Paris R., 1957, Мичник О.В. 1976, Muller A. 2006, Poracova J. 2009, Coran S.A., Mulas S. 2012, Борисова Д.А, Попов Д.М., 2013. Согласно Европейской Фармакопее их стандартизация проводится по содержанию эсцина. Ряд работ посвящены изучению состава фенольных соединений надземных частей различных видов первоцветов. Так,

в первоцвете весеннем были определены флавоноидные соединения кемпферол, кверцетин, мирицетин, рутин и др.; антоцианы цианидин, дельфинидин Paris R., 1957; Richards, J. 1993; Мичник О.В., 1976; Романова З.Р., 2010; Борисова Д.А., 2013. Известны работы по определению производных флавонов и флавонолов в различных видах *Primula* L. (Huck C.W., 2000; Budzianowski J., 2005; Косенкова Ю.С., 2008; Vitalini S., 2011). Однако другие классы БАВ надземных частей изучены недостаточно, что ограничивает их область применения.

Исследованию соплодий хмеля обыкновенного посвящено большое количество отечественных и зарубежных работ Самылина И.А., Горошко О.А., 2005; Арзамасцев А.П., Алексеева М.А., Эллер К.И., 2006; Киселева Т.Л., 1993; 2010; Зюзук Б.М., 2004; Schwekendiek A., 2007; Zhang W.K., 2013. Листья и побеги хмеля обыкновенного изучались как источники каротиноидов (Garcia-Herrera P., 2013).

Цель и задачи исследования. Целью работы является комплексное фармакогностическое и фармакологическое изучение растений рода первоцвет и рода хмель как перспективных сырьевых источников биологически активных веществ.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- проанализировать современное состояние исследований по химическому составу, биологическим и фармакологическим свойствам представителей рода первоцвет и рода хмель, дать теоретическое обоснование расширения их сырьевой базы и области применения;
- провести сравнительное изучение химического состава травы первоцвета весеннего (лекарственного) (*Primula veris* L., или *P. officinalis* (L.) Hill.) и первоцвета крупночашечного (*Primula macracalyx* Bunge.); листьев и соплодий хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.) дикорастущего вида и культивируемых сортов «Ранний», «Крылатский» и «Подвязный»;
- провести выделение индивидуальных БАВ из исследуемых видов ЛРС, установить их структуру;
- провести сравнительное морфолого-анатомическое изучение сырья растений рода первоцвет, хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, определить диагностически значимые их признаки;
- разработать методики качественного анализа и количественного определения основных групп БАВ для исследуемых видов сырья;
- обосновать показатели качества ЛРС и разработать проекты НД ФС «Первоцвета листья», ТУ «Трава первоцвета весеннего», ФСП «Хмеля обыкновенного листья»;
- разработать технологию получения густых экстрактов из травы первоцвета весеннего, листьев хмеля обыкновенного, гранул на их основе; методы их стандартизации;

- изучить специфическую фармакологическую активность густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного;
- выявить дополнительные источники БАВ (по отношению к сырью официальных видов первоцвета весеннего и хмеля обыкновенного) во флоре Башкортостана.

Научная новизна. Результаты проведенных исследований теоретически обосновывают и экспериментально доказывают целесообразность комплексного использования представителей рода первоцвет и рода хмель в качестве источников лекарственного растительного сырья.

Различными методами хроматографии [бумажной (БХ), тонкослойной (ТСХ), ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС)] в исследуемых растениях идентифицировано 41 фенольное соединение, из них впервые в траве первоцвета весеннего – 10 соединений, в траве первоцвета крупночашечного – 23, в листьях хмеля обыкновенного – 18. Выделено в индивидуальном состоянии 31 соединение: 30 веществ фенольной природы и 1 – из группы стероидов. С использованием методов ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQCED, HMBC, хромато-масс-спектрометрии установлено, что в состав фенольных соединений входят флавоноидные соединения, в том числе флавоны (апигенин, лютеолин и их гликозиды), полиметоксилированные флавоны, флавонолы (кверцетин, кемпферол и их гликозиды), флаванолы (дигидрокверцетин), изофлавоноиды (генистин, даидзеин, генистеин), простые фенолы (арбутин), дубильные вещества (танин, катехин, эпикатехин, эпигаллокатехиногаллат), кумарины (умбеллиферон, кумарин), фенолокислоты (галловая, салициловая кислоты), гидроксикоричные кислоты (коричная, кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая кислоты), стильбены (ресвератрол).

Результаты исследований показали, что общим и доминирующим флавоноидным соединением среди исследуемых видов растений, имеющим значение для целей стандартизации, является рутин.

Разработаны методические приемы выделения специфических для рода первоцвет полиметоксилированных флавоноидов и разделения их на отдельные компоненты, в частности 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлавона.

Применение 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлавона в качестве маркера для стандартизации надземной части первоцвета весеннего позволит расширить перечень специфических веществ-маркеров для стандартизации ЛРС.

В сравнительном плане исследован состав тритерпеновых сапонинов. Методами ТСХ, УФ-спектроскопии в сырье двух видов первоцветов впервые идентифицирована урсоловая кислота, определено ее количественное содержание.

Впервые методами ТСХ, ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии в сырье исследуемых видов первоцветов проведено сравнительное изучение состава

липофильных веществ (полиметоксилированных флавоноидов, производных жирных кислот), органических и аминокислот.

Впервые проведено сравнительное исследование состава основных групп БАВ листьев и соплодий хмеля обыкновенного. В листьях хмеля обыкновенного впервые идентифицированы специфичные для соплодий изофлавоноиды: генистин, генистеин, дайдзеин; стильбен ресвератрол; в эфирном масле – α -гумулен, α -кубебен, кариофиллен и α -кариофиллен.

Впервые проведено морфолого-анатомическое изучение травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, определены диагностически значимые признаки.

Изучена динамика накопления основных групп БАВ в зависимости от фазы вегетации травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, определены сроки заготовки сырья.

Впервые разработаны технология получения густых экстрактов на основе травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) и листьев хмеля обыкновенного (ГЭЛХО), гранул на их основе, а также методы стандартизации. Установлено, что разработанные фитопрепараты являются практически нетоксичными веществами, обладают антиоксидантным, антигипоксантным, ангиопротекторным, эндотелипротекторным действиями.

Новизна исследований подтверждена патентами РФ на изобретения: «Средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантной активностью» (патент № 2342942 от 10.01.2009); «Антиоксидантное средство растительного происхождения» (патент № 2372931 от 20.11.2009); «Способ лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с использованием экстракта травы первоцвета весеннего» (патент № 2353378 от 27.04.2009), «Новое природное вещество из травы первоцвета весеннего» (патент № 2532999 от 20.01.15), «Применение густого экстракта травы первоцвета весеннего (*Primula veris* L.) в качестве гепатозащитного средства» (решение о выдаче патента на изобретение от 12.01.2015 по заявке № 2014114957/15 (023446)).

Таким образом, теоретически обоснована и экспериментально подтверждена возможность комплексного использования растений рода первоцвет, хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты проведенных фитохимических, фармакологических исследований доказали перспективность введения в отечественную номенклатуру официального растительного сырья – травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного, что существенно расширит сырьевую базу растительного сырья РФ.

Результаты исследований химического состава представителей рода первоцвет и рода хмель добавят данные о содержании в них БАВ.

Разработаны и апробированы методики анализа: определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин для травы первоцвета весеннего, листьев хмеля обыкновенного; содержания кислоты аскорбиновой для травы первоцвета весеннего; содержания ацилфлороглюцидов в листьях хмеля обыкновенного.

Предложена стандартизация цельного, измельченного и порошкового сырья травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного.

Впервые установлены макро- и микродиагностические признаки для определения подлинности цельного, измельченного и порошкового сырья, включенные в проекты фармакопейных статей.

Разработана технология получения густых экстрактов на основе травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного, гранул на их основе, определены показатели качества и методы стандартизации.

Доказана перспективность комплексного использования хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, что позволит оптимизировать процесс переработки сырья.

Внедрение в практику. На основании проведенных исследований разработаны и утверждены:

- ТУ «Трава первоцвета весеннего», утверждены в установленном порядке и включены в ТУ «Сырье растительное» № 9700-014-26795008-2005 (ООО «Травы Башкирии», г. Уфа);

- подготовлен проект ФС «Первоцвета листья» для включения в Государственную Фармакопею XII изд. (проходит экспертизу в ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России);

- разработан проект фармакопейной статьи предприятия «Хмеля обыкновенного листья» (согласован с ОАО «Агрофирма «Ресурсы», г. Чебоксары).

Разработанные методики анализа сырья внедрены в работу ОКК ООО «Травы Башкирии», ГБУЗ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», ОАО «Агрофирма «Ресурсы».

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии Башкирского государственного медицинского университета, кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета, кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета.

Результаты исследований включены в монографию Г.М. Латыповой, В.Н. Бубенчиковой [и др.] «Растения рода Первоцвет как перспективные источники профилактических и лекарственных средств» (2012), в учебное пособие Г.М. Латыповой, Г.В. Аюповой [и др.] «Биологически активные добавки к пище: состав и применение», рекомендованное УМО по медицинскому и фарма-

цветическому образованию вузов России (2008); а также в методических рекомендациях для врачей МЗ РБ «Применение антиоксидантов в коррекции оксидантного стресса у больных ишемическим инсультом» (2008).

Методология и методы исследований. Методологическая основа построена на информационном поиске и анализе литературных данных по выбору перспективных объектов лекарственных и пищевых растений малоизученных, требующих рационального использования и комплексной переработки на примере растений рода первоцвет и рода хмель; оценке изученности их химического состава, ресурсного потенциала, использования в научной и народной медицине; постановке цели и задач по экспериментальному обоснованию их рационального использования; целенаправленном изучении химического состава и фармакологических свойств; разработке НД на ЛРС; разработке фитопрепаратов и параметров их стандартизации; формулировании выводов, определяющих теоретические и практические рекомендации материалов диссертационной работы.

В качестве основных методов физического, химического и физико-химического анализа использованы методы БХ, ТСХ, ВЭЖХ, ЯМР-, УФ-, хромато-масс-спектроскопии, спектрофотометрии, титриметрии, гравиметрии, кондуктометрии. Анатомические исследования проводились с применением микроскопов «Биолам», «Минимед-501», «Axio Imager 1» («Carl Zeiss», Jena) с вмонтированной цифровой камерой «AxioCam MRc 5» с программным управлением.

Положения, выносимые на защиту:

- теоретическое и экспериментальное обоснование использования новых отечественных сырьевых источников первоцвета весеннего и первоцвета крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного;
- результаты исследования химического состава растений рода первоцвет и рода хмель;
- методы выделения и разделения фенольных соединений, результаты установления их структуры и физико-химические характеристики;
- данные сравнительного изучения химического состава первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев и соплодий хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов;
- результаты сравнительного морфолого-анатомического исследования травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов;
- результаты исследований по стандартизации травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного; обоснование показателей качества сырья первоцветов, хмеля обыкновенного;
- экспериментально-теоретическое обоснование целесообразности разработки лекарственных средств на основе первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточном количестве экспериментальных исследований с использованием современных методов установления структуры выделенных соединений, подтверждается большим табличным материалом и рисунками спектров. Статистическая обработка результатов проводилась согласно требованиям ГФ XI с помощью программы «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 8.0».

Основные материалы диссертационной работы были представлены и доложены на ежегодных итоговых научных сессиях Башкирского государственного медицинского университета, отделения медико-биологических наук Уфимского филиала НЦ РАМН «Химия и медицина» (Уфа, 2006–2012); на Всероссийской научно-практической конференции «Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения» (Томск, 2006); на 2- и 3-й международных конференциях «Краеведение в Курском крае: прошлое и современность» (Курск, 2007; 2008); на V и VI Всероссийских конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар-Уфа, 2008; 2009); на Всероссийской конференции «Современная фармацевтическая наука и практика: традиции, инновации, приоритеты» (Самара, 2011); на II международном конгрессе «Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации» (Москва, 2012); на международной конференции «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес» (Белгород, 2012); на VIII международном симпозиуме «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2012); на международных конференциях «Экобиотех» (Уфа, 2011; 2013).

Связь темы с планом научных работ. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» (государственная регистрация № 01200707996).

Публикации. Основные результаты исследования отражены в 61 научной работе, в том числе в 28 статьях в журналах, включенных в Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Имеются 5 патентов РФ на изобретение, 1 монография, 1 учебно-методическое пособие, рекомендованное УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, 1 методические рекомендации МЗ РБ.

Личный вклад автора. Направление исследования, постановка целей и задач, объекты исследования выбраны самим автором. Результаты экспериментальных исследований, представленных в диссертационной работе, получены автором лично. В работах, выполненных в соавторстве, автором лично проведены

научное обоснование и обобщение полученных результатов. Доля автора в сборе, анализе и обобщении информации является определяющей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует форме специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работа представляет итог исследований, выполненных автором в творческом сотрудничестве с кафедрами послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИПО, фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, с лабораторией ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, ФГБУ РАН «Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук», ФГБУ РАН «Институт биологии Уфимского научного центра Российской академии наук».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 366 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав экспериментальной части, общих выводов, списка литературы и приложений. В тексте содержится 72 таблицы, 55 рисунков. Список цитируемой литературы включает 348 источников, из них 132 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Объекты исследований

Объектами исследований выбраны растения рода первоцвет: первоцвет весенний (лекарственный) (*Primula veris* L. или *P. officinalis* (L.) Hill.) флоры Европейской части РФ и Республики Башкортостан, первоцвет крупночашечный (*Primula macracalyx* Bunge.) флоры Республики Башкортостан. Также использовались образцы хмеля обыкновенного дикорастущего вида флоры Республики Башкортостан, культивируемых на территории Чувашской Республики сортов «Ранний», «Крылатский» и «Подвязный», предоставленные ООО «АгроРесурсы», г. Чебоксары (п.г.т. Урмары). Исследованию подвергались водно-спиртовые и густые экстракты, гранулы на основе густых экстрактов, индивидуальные вещества, выделенные из ЛРС.

Сырье заготавливалось в 7 районах Республики Башкортостан, Европейской части РФ, Чувашской Республике в 2005–2012 годах в различные фазы вегетации.

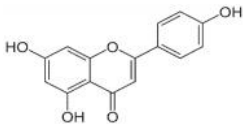
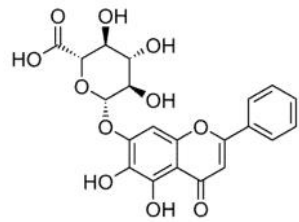
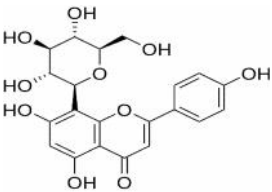
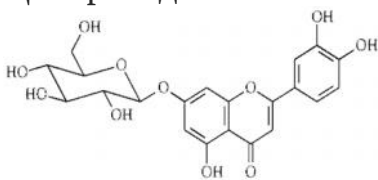
2. Исследование химического состава представителей рода первоцвет и рода хмель

Проведено комплексное исследование гидрофильных и липофильных БАВ лекарственного растительного сырья представителей рода первоцвет (перво-

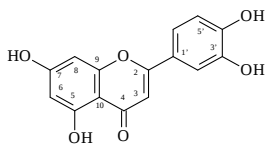
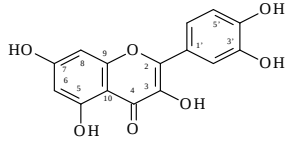
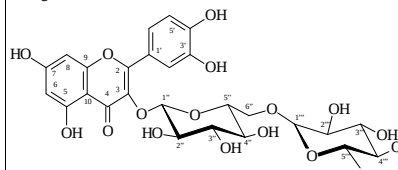
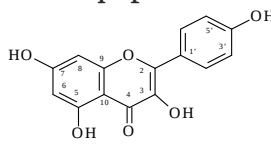
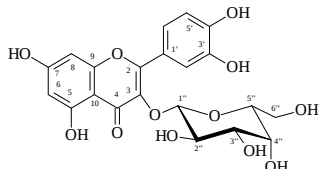
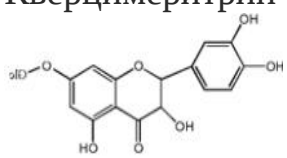
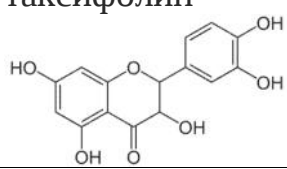
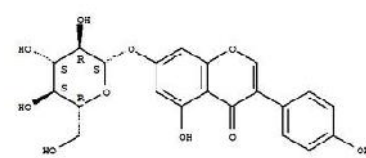
цвета весеннего, первоцвета крупночашечного) и рода хмель (хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов). Установлено наличие полифенольных соединений, тритерпеновых сапонинов, органических и аминокислот, липофильных веществ (полиметоксилированных флавоноидов, терпеноидов, производных жирных кислот и ацилфлороглюцидов).

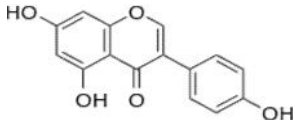
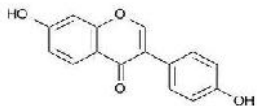
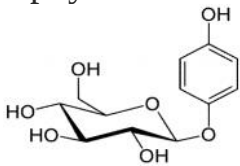
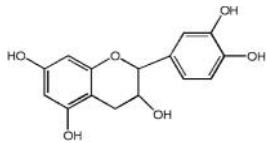
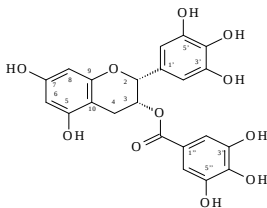
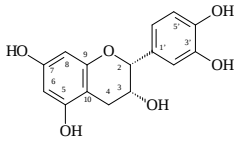
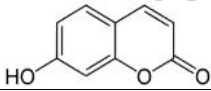
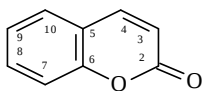
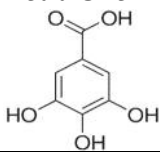
Методами хроматографии (БХ, ТСХ, ВЭЖХ), ЯМР-, УФ-, хромато-масс-спектрологии исследован состав фенольных соединений растений рода первоцвет и рода хмель. Идентифицировано 41 вещество фенольной природы, представленное флавоноидными соединениями, в том числе полиметоксилированными флавонами и изофлавоноидами, простыми фенолами, дубильными веществами, кумаринами, фенолокислотами, гидроксикоричными кислотами, стильбенами (таблицы 1, 2).

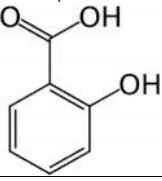
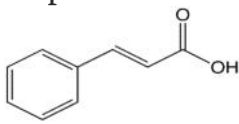
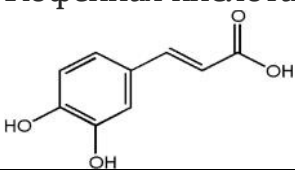
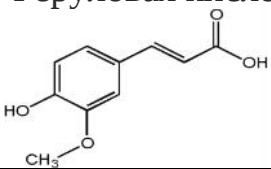
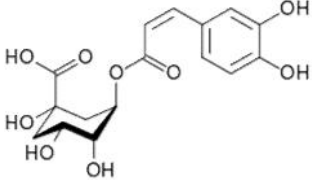
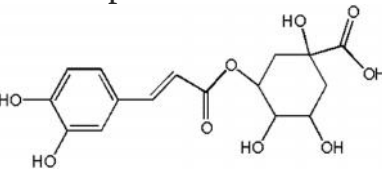
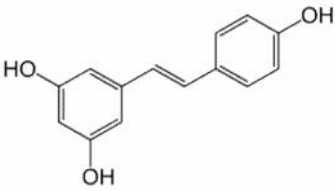
Таблица 1 – Соединения фенольной природы, идентифицированные в сырье растений рода первоцвет и рода хмель

№ п/ п	Наименование вещества	Брутто- формула, молекулярная масса	Т пл., °С	Сырьевые источники
1	2	3	4	5
1. Флавоноиды				
1.1. Флавоны				
1	Апигенин 	$C_{15}H_{10}O_5$, 270,24	341-344	П. весенний П. крупночашечный
2	Байкалин 	$C_{22}H_{21}O_{11}$, 461,10	220-222	П. весенний П. крупночашечный
3	Витексин 	$C_{21}H_{20}O_{10}$, 432,20	263-265	П. весенний П. крупночашечный
4	Цинарозид 	$C_{12}H_{20}O_{11}$, 448,00	256-258	П. весенний Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
5	Лютеолин 	$C_{15}H_{10}O_6$, 286,24	228-330	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
1.2. Флавонолы				
6	Кверцетин 	$C_{15}H_{10}O_7$, 302,00	310-312	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
7	Рутин 	$C_{27}H_{30}O_{16}$, 610,52	188-190	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
8	Кемпферол 	$C_{15}H_{10}O_6$, 286,23	276-277	П. весенний Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
9	Гиперозид 	$C_{21}H_{20}O_{12}$, 464,00	235-237	П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
10	Кверцимеритрин 	$C_{21}H_{20}O_{12}$, 464,00	247-249	П. крупночашечный
1.3. Флаванонолы				
11	Дигдрокверцетин, таксифолин 	$C_{15}H_{12}O_7$, 304,25	222-224	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
1.4. Изофлавоноиды				
12	Генистин 	$C_{21}H_{20}O_{10}$, 432,38	254	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый

Продолжение таблицы 1				
1	2	3	4	5
13	Генистеин 	$C_{15}H_{10}O_5$, 270,24	297-298	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
14	Даидзеин 	$C_{15}H_{10}O_4$, 254,24	—	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
2. Простые фенолы				
15	Арбутин 	$C_{12}H_{16}O_7$, 272,26	195-197	П. весенний П. крупночашечный
3. Дубильные вещества				
16	Катехин 	$C_{15}H_{14}O_6$, 308,28	93-96	П. крупночашечный
17	ЭГКГалат 	$C_{22}H_{18}O_{11}$, 458,37	—	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
18	Эпикатехин 	$C_{15}H_{14}O_6$, 290,27	—	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
4. Кумарины				
19	Умбеллиферон 	$C_9H_6O_3$, 162,88	233-234	П. весенний Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
20	Кумарин 	$C_9H_6O_2$, 146,89	67-68	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
5. Фенолокислоты				
21	Галловая кислота 	$C_7H_6O_5$, 170,00	254-256	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый

Продолжение таблицы 1				
1	2	3	4	5
22	Салициловая кислота 	$C_7H_6O_3$, 138,00	157-159	П. крупночашечный
6. Гидроксикоричные кислоты				
23	Коричная кислота 	$C_9H_8O_2$, 148,16	133	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
24	Кофейная кислота 	$C_9H_8O_4$, 184,30	193-195	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
25	Феруловая кислота 	$C_{10}H_{10}O_4$, 194,19	167-169	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
26	Хлорогеновая кислота 	$C_{16}H_{18}O_9$, 353,08	203-205	П. весенний П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
27	Неохлорогеновая кислота 	$C_{16}H_{18}O_9$, 354,00	—	П. крупночашечный Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый
7. Стилбены				
28	Ресвератрол 	$C_{14}H_{12}O_3$, 228,25	261-263	Х.О. дикорастущий Х.О. культивируемый

Примечание: П – первоцвет; Х.О. – хмель обыкновенный.

Впервые в траве первоцвета весеннего идентифицировано 10 веществ фенольной природы, в траве первоцвета крупночашечного – 23, в листьях хмеля обыкновенного – 18.

Проведено сравнительное изучение состава основных групп БАВ близкородственных видов первоцветов весеннего и крупночашечного, хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов.

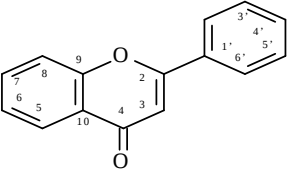
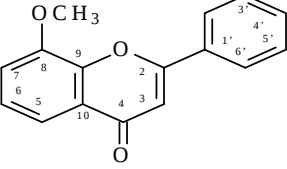
2.1. Сравнительный анализ химического состава растений рода первоцвет

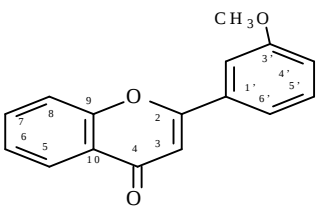
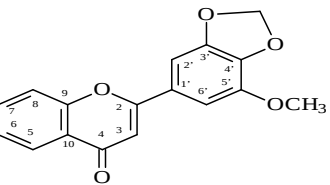
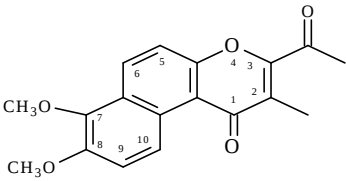
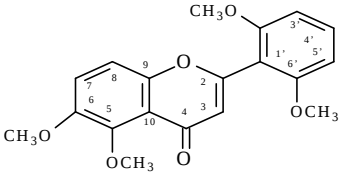
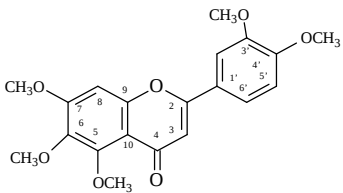
Сравнительный анализ состава фенольных соединений травы изучаемых видов первоцветов, проведенный методами ВЭЖХ, ТСХ, показал незначительные отличия по содержанию основных классов фенольных соединений. Состав основных групп флавоноидов исследуемых растений практически идентичен, общими и доминирующими флавоноидами явились рутин и гиперозид. По составу фенолокарбоновых кислот и фенилпропаноидов первоцвет крупночашечный отличается дополнительным содержанием салициловой и неохлорогеновой кислот (таблица 1).

Сравнительный анализ состава полиметоксилированных флавоноидов (имеющих особое значение при определении видовой принадлежности) первоцвета весеннего и первоцвета крупночашечного, проведенный методом хромато-масс-спектрометрии, также показал отмеченное сходство (таблица 2).

Из других групп липофильных соединений в траве исследуемых растений определены фитол, изофитол, генэйкозан, метиловый эфир пальмитиновой кислоты, а также производные октадекатриеновой кислоты. Результаты сравнительного анализа также показали сходство состава липофильных соединений близкородственных видов первоцветов.

Таблица 2 – Полиметоксилированные флавоноиды, идентифицированные в сырье растений рода первоцвет

№ п/ п	Наименование вещества	Структурная формула	П. весенний	П. крупночашечный
			R _t , мин. (внутренняя нормализация)	R _t , мин. (внутренняя нормализация)
1	2	3	4	5
1	Флаван		21,15	—
2	8-метокси-флаван		22,80	22,80

Продолжение таблицы 2				
1	2	3	4	5
3	3'-метокси-флавор		23,27	23,27
4	3',4'-метиленди- окси-5'-метокси- флавор		24,59	24,60
5	3-ацетил-7,8-ди- метокси-2-метил- 1Н-бензо[f] хромен-1-он		26,50	26,50
6	5, 6, 2', 6'- тетраметокси- флавор (запотин)		27,06	27,06
7	5,6,7,3',4' – пентаметокси- флавор (синенсетинт)		28,47	28,48

Качественный анализ состава тритерпеновых сапонинов в траве растений рода первоцвет, проведенный методом ТСХ на пластинках с кизельгелем («Kieselgel 40 F254») с использованием стандартных образцов веществ, показал наличие кислоты урсоловой, определенной в исследуемых видах первоцветов впервые. При проведении количественного анализа тритерпеновых соединений методом спектрофотометрии установлено, что содержание тритерпеновых сапонинов в пересчете на кислоту урсоловую в среднем составляет в траве первоцвета весеннего 3,29%, в траве первоцвета крупночашечного – 5,46%. Установлено, что по содержанию тритерпеновых сапонинов первоцвет крупночашечный превосходит первоцвет весенний.

Аминокислотный анализ травы первоцветов весеннего и крупночашечного, проведенный с использованием аминокислотного анализатора «ААА-339» («Microtecha», Чехия) и метода ТСХ с использованием пластинок «Kieselgel» показал наличие 13 аминокислот (аргинин, валин, гистидин, глицин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, пролин, серин, треонин, тирозин, фенилаланин).

Сравнительный анализ показал сходство качественного состава аминокислот близкородственных видов первоцветов. Содержание суммы свободных аминокислот составляет в среднем в первоцвете весеннем 6,2 мг%, в первоцвете крупночашечном – 8,2 мг%.

Методами ТСХ и ВЭЖХ в исследуемом сырье первоцветов весеннего и крупночашечного определено наличие органических кислот, общими являются аскорбиновая, лимонная, щавелевая и янтарная кислоты. Содержание свободных органических кислот составляет в среднем в первоцвете весеннем 7,36%, в первоцвете крупночашечном – 6,76%.

2.2. Сравнительный анализ химического состава листьев и соплодий хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов

Методами ВЭЖХ и ТСХ проведен сравнительный анализ состава фенольных соединений листьев и соплодий хмеля обыкновенного дикорастущих видов и культивируемых сортов (таблица 1). В результате проведенных исследований в листьях хмеля обыкновенного впервые были идентифицированы 19 соединений фенольной природы. Качественный анализ состава фенольных соединений показал, что образцы изучаемого сырья дикорастущего хмеля обыкновенного не уступают образцам культивируемых сортов.

Впервые в листьях хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов методом обращенно-фазовой ВЭЖХ идентифицирован ресвератрол. Количественное определение ресвератрола, проведенное методом ВЭЖХ (абсолютная калибровка с использованием в качестве стандарта СО ресвератрола), показало, что его содержание в соплодиях варьирует от 0,021 до 0,038%, в листьях – от 0,018 до 0,026%. Образцы дикорастущих растений по содержанию данного компонента не уступают культивируемым сортам хмеля.

Методом ВЭЖХ в листьях хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов впервые идентифицированы изофлавоноиды (генистин, даидзеин, генистеин).

Количественный анализ фитоэстрогенов, проведенный методом ВЭЖХ (абсолютная калибровка с использованием в качестве стандартов СО генистина, генистеина, даидзеина), показал, что содержание генистина во всех исследуемых образцах сырья выше, чем генистеина и даидзеина, и составляет в соплодиях от 0,028 до 0,041%, в листьях – от 0,009 до 0,019%. Образцы сырья дикорастущих растений по данному показателю не уступают культивируемым сортам.

Методом хромато-масс-спектрометрии проведен сравнительный анализ состава липофильных соединений исследуемых образцов сырья хмеля обыкновенного. Результаты исследований отражены на хроматограммах (рисунки 1 и 2).

В ходе проведенных исследований в составе липофильных веществ листьев хмеля обыкновенного идентифицировано 31 соединение, в соплодиях – 27 соединений.

Из соединений сесквитерпеновой природы в изучаемых образцах сырья листьев хмеля обыкновенного впервые определены характерные для соплодий α -гумулен, α -кубебен, кариофиллен и α -кариофиллен (рисунок 8).

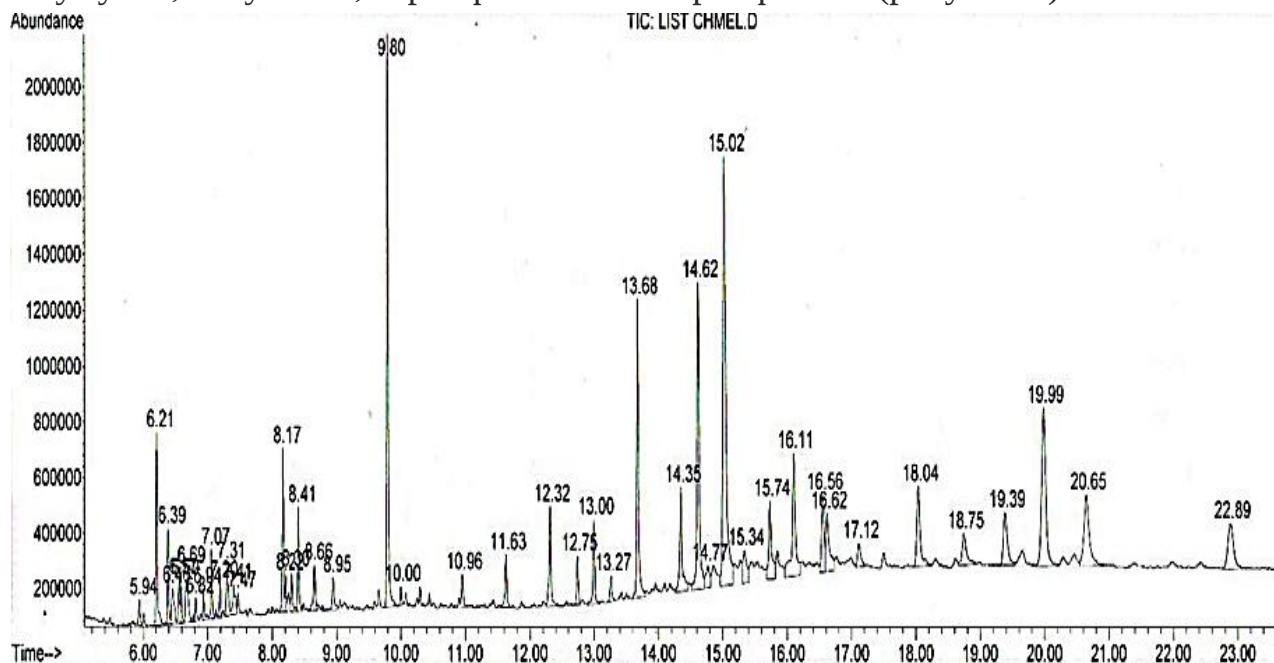


Рисунок 1 – Хроматограмма липофильной фракции листьев хмеля обыкновенного

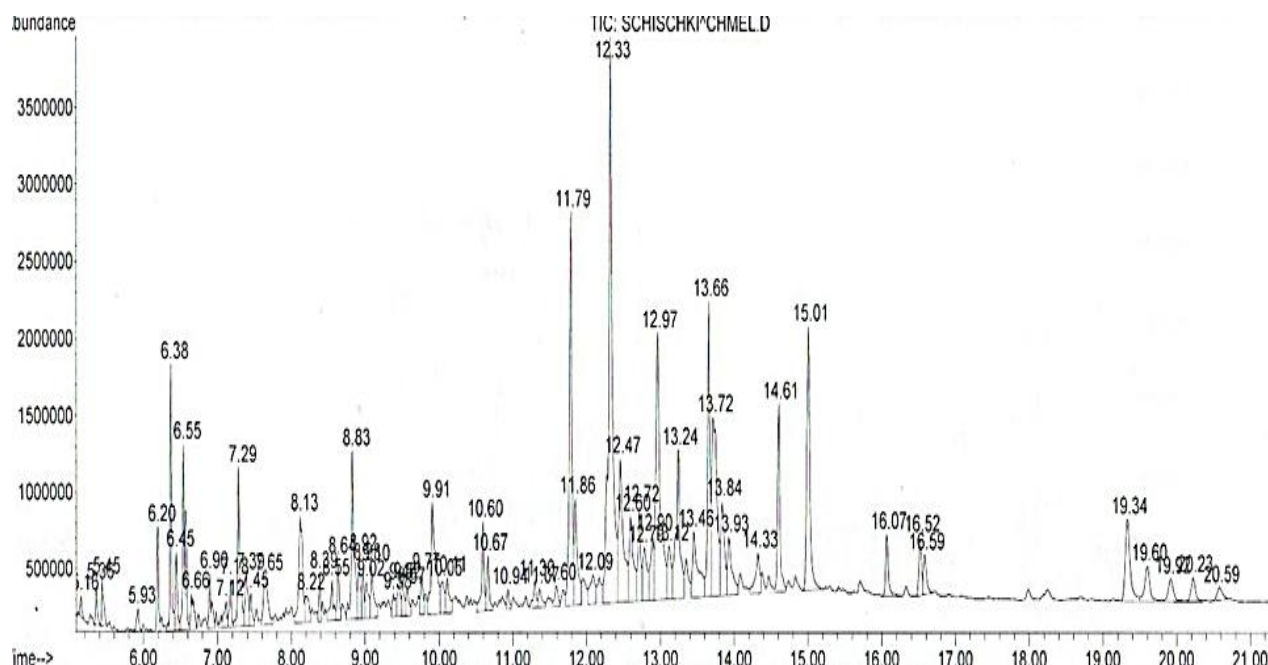


Рисунок 2 – Хроматограмма липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного

Из производных высших жирных спиртов общими и доминирующими явились фитол и сквален. Из производных ненасыщенных жирных кислот определены генэйкозан, эйкозан, 1,19-эйкозадиен. Причем количественное со-

держание указанных веществ в листьях хмеля выше, чем в соплодиях. В составе стерина в листьях хмеля обыкновенного идентифицированы доминирующие α - и β -амирин, витамин Е. В соплодиях хмеля как главные компоненты определены стигмастерол, γ -ситостерол, β -ситостерол, в меньших количествах – α - и β -амирины.

Сравнительный анализ состава органических кислот сырья хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, проведенный методом ВЭЖХ, показал практическую идентичность. Основными компонентами явились щавелевая, лимонная, винная, аскорбиновая и янтарная кислоты. Содержание свободных органических кислот в листьях хмеля обыкновенного колеблется от 2,38 до 2,65%.

Определение содержания суммы производных ацилфлороглюцидов проводили алкалометрически, титрант – 0,01 М раствор калия гидроксида. Содержание производных ацилфлороглюцидов в исследуемых образцах сырья варьирует от 11,80 до 12,82%. Максимальное содержание суммы производных ацилфлороглюцидов отмечено у горького сортотипа «Подвязный», затем у горько-ароматического сортотипа «Крылатский», минимальное – у ароматического сортотипа «Ранний». Дикорастущие виды сырья и по данному показателю не уступают культивируемым сортам.

Количественное определение α -кислот, обуславливающих товарную ценность сырья хмеля обыкновенного, проводили кондуктометрическим титрованием. Исследованиями было показано наличие α -кислот в исследуемых образцах соплодий, в то время как во всех образцах листьев культивируемых сортов и дикорастущих видов хмеля обыкновенного их содержание, определенное указанным методом, не обнаружено.

2.3. Выделение и идентификация основных групп БАВ

Исследованные классы БАВ являются перспективными для дальнейшего изучения.

Для выделения индивидуальных соединений использовали высушенное измельченное растительное сырье (надземную часть исследуемых растений). Экспериментально установлено, что максимальный выход фенольных соединений (качественно и количественно) осуществляется раствором спирта этилового 70%. Полученные извлечения упаривали под вакуумом до водного остатка и разделяли методами адсорбционной колоночной хроматографии и избирательной жидкостной экстракции.

При разделении веществ методом колоночной хроматографии упаренные извлечения наносили на силикагель L 40/100 и L 100/110 мкм. Элюирование веществ проводили хлороформом, спирто-хлороформными смесями и спиртом этиловым. Полученные элюаты делились на фракции одинакового состава (по ре-

зультатам ТСХ-анализа) и упаривались под вакуумом. Индивидуальные вещества получали методом рехроматографии на микроколонках с полиамидным сорбентом (Wolem DC) и путем перекристаллизации из различных растворителей.

В случаях разделения веществ с использованием метода избирательной жидкостной экстракции предварительно очищенные концентрированные извлечения обрабатывались равными количествами органических растворителей (диэтилового эфира, хлороформа, этилацетата, бутанола). Для каждого растворителя обработку повторяли 6–8 раз. Полученные извлечения обезвоживали натрия сульфатом безводным и упаривали под вакуумом до удаления растворителя. Вещества из фракций разделяли колоночной и тонкослойной хроматографией на полиамиде и силикагеле с помощью дробной кристаллизации и перекристаллизации.

Процесс фракционирования БАВ контролировали методами БХ, ТСХ, УФ-спектроскопии. Для ТСХ-анализа использовали пластинки «Sorbfil» (марки ПТСХ-П-А и ПТСХ-АФ-А-УФ), "Silufol" UV 254, 366, различные системы растворителей. Спектры растворов выделенных веществ и водно-спиртовых извлечений регистрировали с помощью спектрофотометра «Spesord 40».

В ходе проведенных исследований разработаны групповые методики выделения фенольных соединений из исследуемых видов первоцветов и хмеля обыкновенного.

В результате проведенных исследований из исследуемых видов сырья выделено 30 фенольных соединений, представленных 18 флавоноидными соединениями, из них 7 – полиметоксилированными флавоноидами, 1 – фенологликозидом, 6 – производными фенолкарбоновых кислот, 2 – кумаринами, 3 – соединениями из группы дубильных веществ, 1 – ситостерином.

2.4. Идентификация выделенных веществ

Структура выделенных веществ установлена методами ЯМР¹H-, ЯМР¹³C – спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQCED, HMBC (ЯМР- спектрометр высокого разрешения «Bruker Avance III 500MHz»); хромато-масс-спектрометрии; а также с использованием данных УФ-спектроскопии, ТСХ, БХ с помощью различных химических превращений и сравнением со стандартными образцами веществ (СО).

Флавоноиды. В растениях рода первоцвет методами колоночной хроматографии были выделены и определены специфические для рода первоцвет полиметоксилированные флавоноиды. Анализ спектральных данных (рисунки 3–5), данных УФ-спектров и сопоставление физико-химических показателей позволили идентифицировать 7 полиметоксилированных флавоноидов, преобладающими из которых явились 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлавоны и запотин.

Наряду с полиметоксилированными флавоноидами методами колоночной хроматографии и избирательной жидкостной экстракции выделены и другие фенольные соединения. Флавоноидные соединения были представлены агликонами и О-, С-гликозидами.

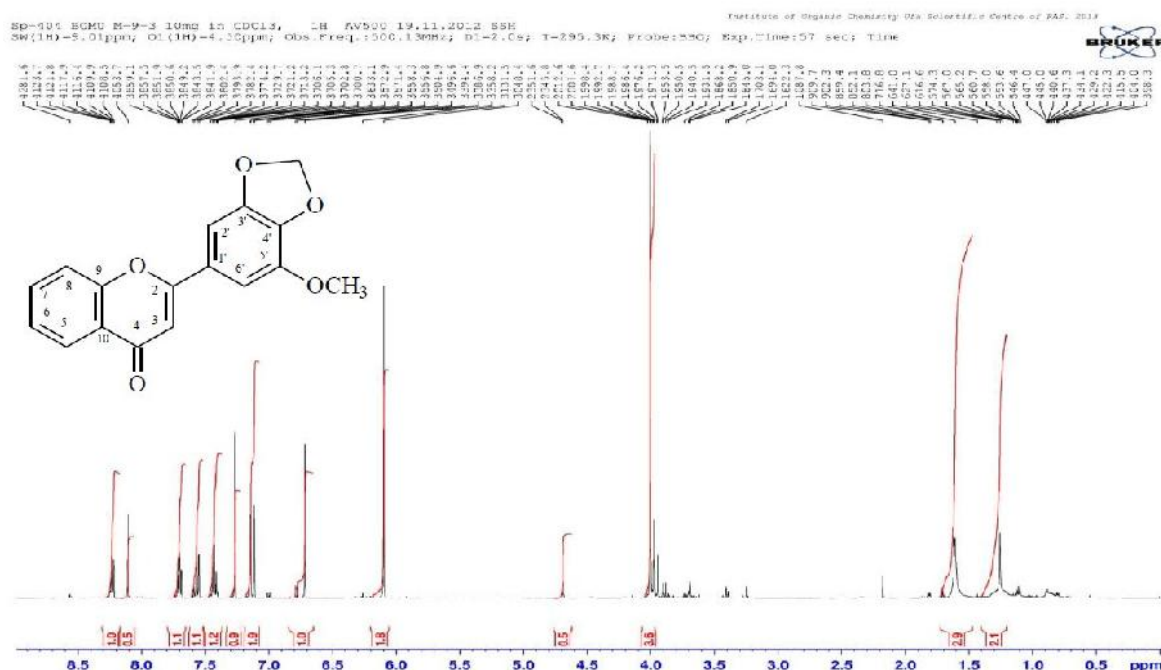


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^1H 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлавона в CDCl_3

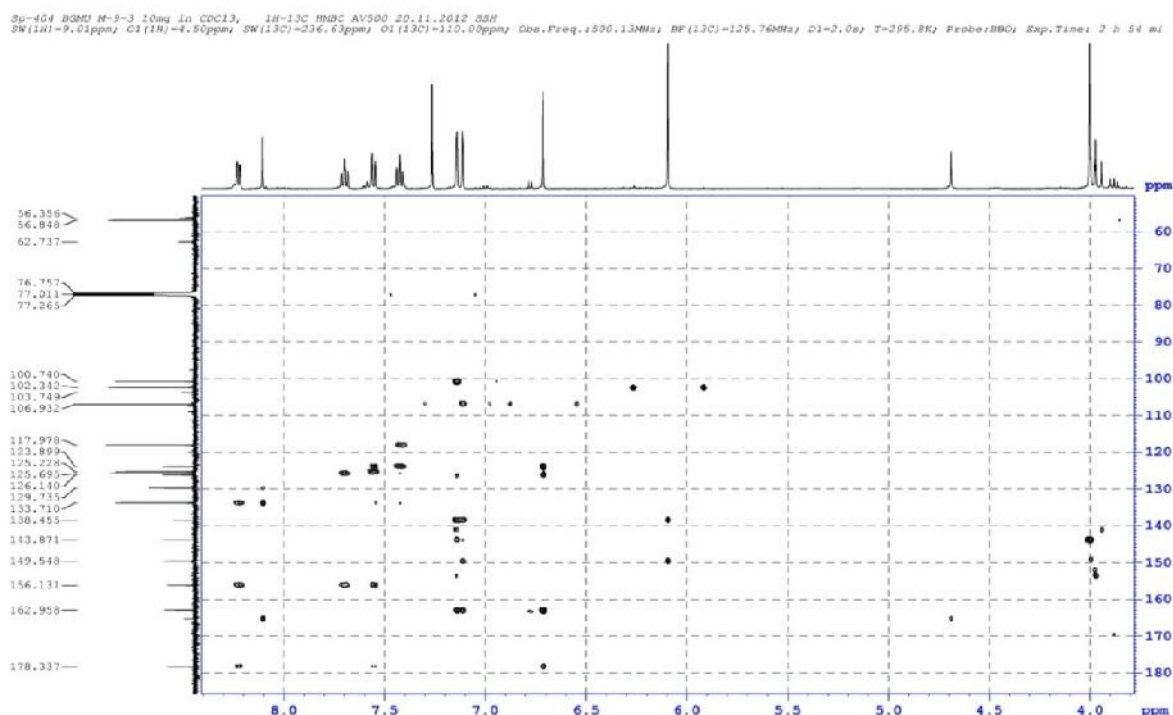


Рисунок 4 – Корреляционный спектр ^1H - ^{13}C HMBC 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлавона в CDCl_3

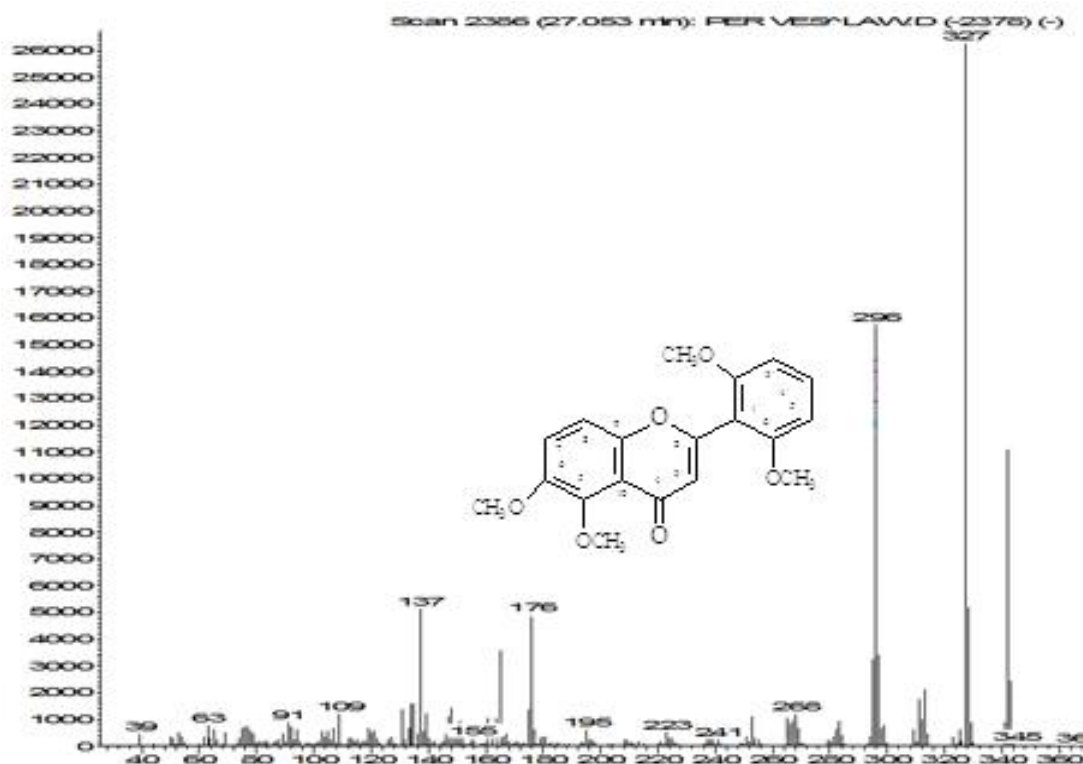


Рисунок 5 – Масс-спектр 5, 6, 2', 6'-тетраметоксифлавона (запотина)

Агликоны флавоноидов. На основании качественных реакций, данных прямой и дифференциальной УФ-спектроскопии с применением ионизирующих и комплексообразующих реактивов вещества 1, 5, 6, 8, 11 (таблица 1) были отнесены к агликонам флавоноидов. В результате изучения физико-химических свойств выделенных соединений, их спектральных характеристик, а также в сравнении с достоверными образцами идентифицированы апигенин (5,7,4' – тригидроксифлавоны), лютеолин (5,7,3',-4'-тетраоксифлавоны), кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидрооксифлавоны), кемпферол (3,5,7,4'- тетрагидрооксифлавоны), дигидрокверцетин (таксифолин, (2R,3R)-2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидрохромен-4-он).

Гликозиды флавоноидов. Вещества 2, 3, 4, 7, 9, 10 (таблица 1) на основании цианидиновой пробы по Брианту и результатов кислотного гидролиза отнесены к гликозидам флавоноидов. Сравнение УФ-спектров гликозидов и их агликонов, динамики гидролиза было установлено, что большинство гликозидов легко подвергалось гидролизу, что позволило отнести их к О-гликозидам. Вещество 3, не расщепляющееся в обычных условиях гидролиза, было отнесено к С-гликозидам.

В результате изучения физико-химических свойств выделенных соединений, их спектральных характеристик в сравнении с СО были идентифицированы О-гликозиды: цинарозид (лютеолин-7-О-β-D-глюкопиранозид), гиперозид

(кверцетин-3-О-β-D-галактопиранозид), байкалин (байкалеин-7-глюкуронид), рутин (3-О-рутинозид кверцетина). Рутин и гиперозид являются доминирующими для растений рода первоцвет. С-гликозиды флавоноидов были идентифицированы в растениях рода первоцвет.

На основании физико-химических свойств и спектральных характеристик идентифицирован витексин (8-С-β-D-глюкопиранозид апигенина).

Фенологликозиды. Вещество 15 по качественным реакциям, хроматографической подвижности, физико-химическим и спектральным характеристикам было идентифицировано как арбутин (гидрохинон-β-D-глюкопиранозид).

Кумарины. Вещества 19 и 20 по результатам качественных реакций, флуоресценции пятен на хроматограммах в УФ-свете отнесены к кумаринам. Данные УФ, ЯМР¹H – спектроскопии и сравнение с достоверными образцами позволили идентифицировать выделенные вещества как умбеллиферон (7-оксикумарин) и кумарин (бензо-α-пирон).

Фенолокислоты. Вещество 21 на основании качественных реакций, результатов хроматографического анализа, физико-химических, спектральных характеристик, сравнения со стандартным образцом определено как галловая (триоксибензойная) кислота.

Гидроксикоричные кислоты. Вещества 23–27 по флуоресценции адсорбционных зон на хроматограммах в УФ-свете, результатам качественных цветных реакций отнесены к производным оксикоричных кислот. УФ-спектры исследуемых соединений имеют максимумы поглощения в областях 236–245 и 297–325 нм, что позволяет отнести их к указанной группе фенилпропаноидов. На основании результатов хроматографии, УФ-спектроскопии, физико-химических свойств, сравнения со стандартными образцами определены феруловая (триоксибензойная), хлорогеновая (5-О-кофеил-D-хинная), неохлорогеновая (3-О-кофеил-D-хинная) и коричная (β-фенилакриловая) кислоты.

Дубильные вещества. Вещества 16, 17, 18 были определены на основании результатов ЯМР-спектроскопии, сравнения со стандартными образцами. В растениях рода первоцвет идентифицированы танин, катехин. В хмеле обыкновенном дикорастущего вида и культивируемых сортов – эпигаллокатехинагаллат, эпикатехин.

Липофильные соединения были выделены методами колоночной хроматографии и избирательной жидкостной экстракции.

В составе липофильных веществ в листьях хмеля обыкновенного нами впервые выделен и идентифицирован методами ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектроскопии β-ситостерол-3-О-β-D-глюкопиранозид (рисунки 6 и 7).

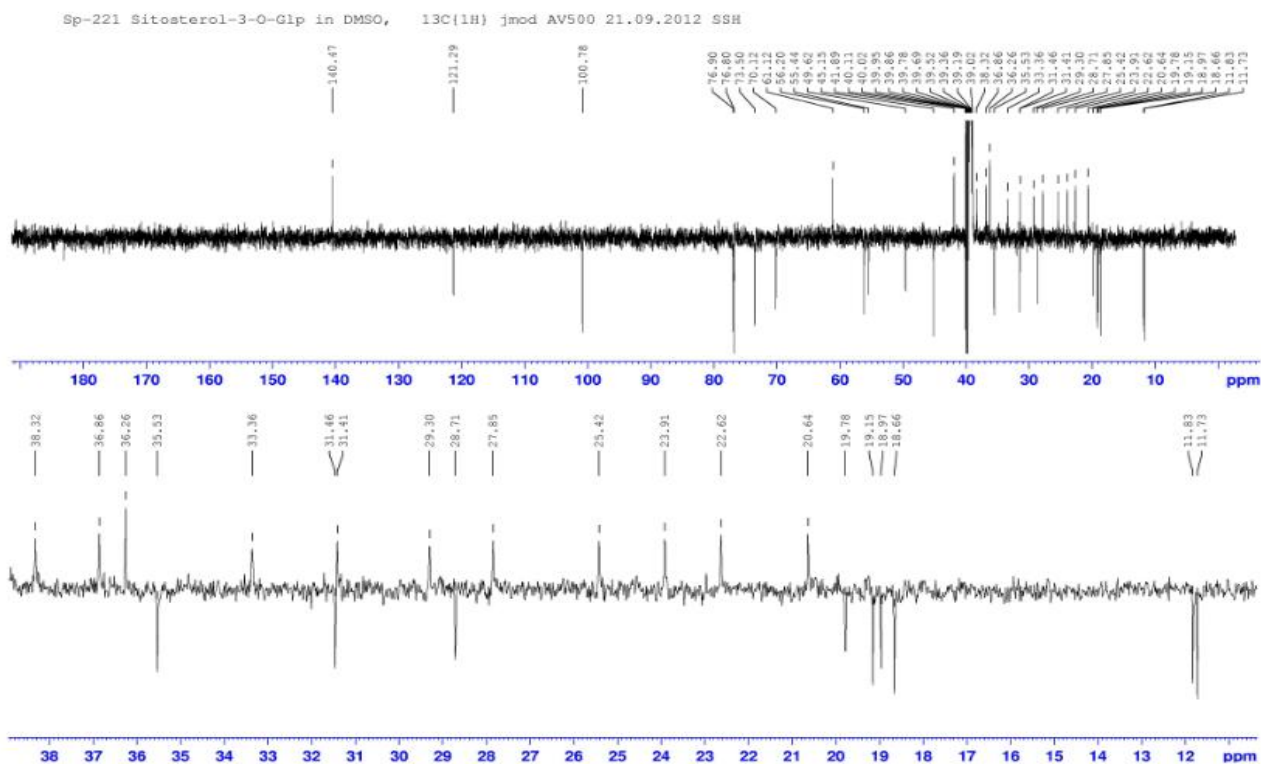


Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^{13}C β -ситостерола-3-О- β -D-глюкопиранозида в DMSO

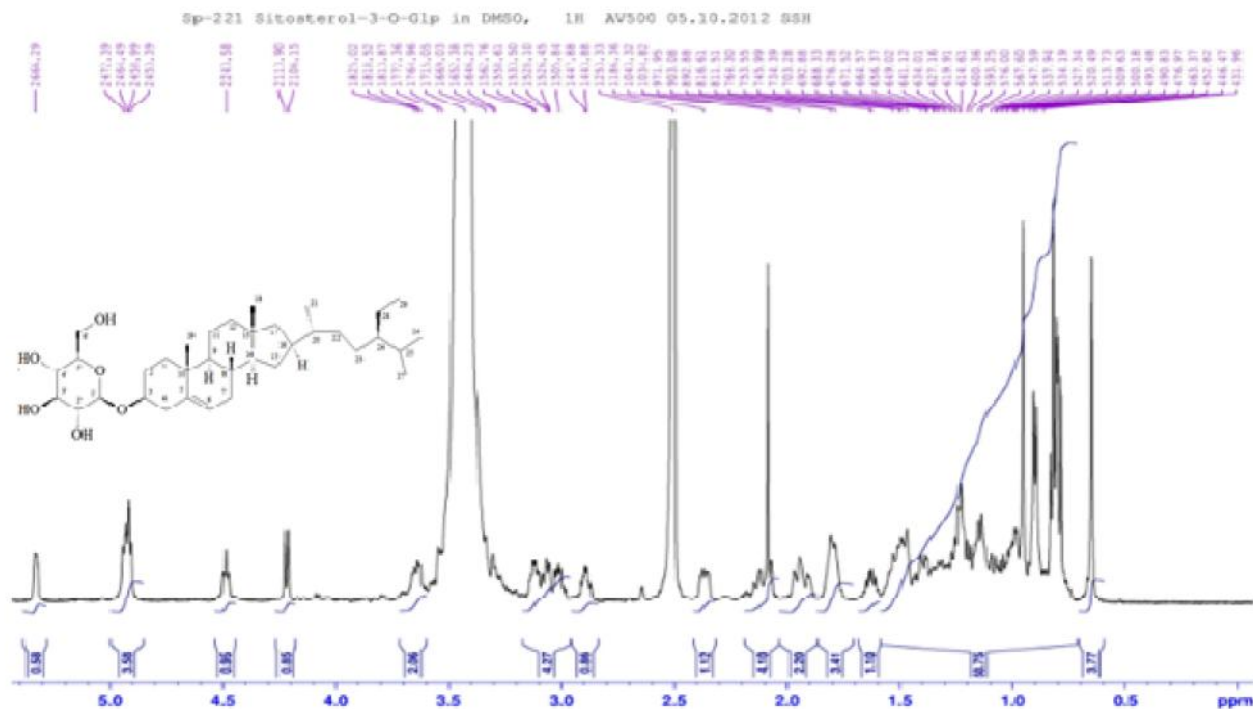


Рисунок 7 – Спектр ЯМР ^1H β -ситостерола-3-О- β -D-глюкопиранозида в DMSO

В составе эфирных масел были выделены α -гумулен, α -кубобен, кариофиллен и α -кариофиллен.

Таким образом, на основании химического изучения растений рода первоцвет и рода хмель установлено, что растения рода первоцвет наряду с гидрофильными веществами – тритерпеновыми сапонинами, органическими кислотами и витаминами – содержат и липофильные вещества.

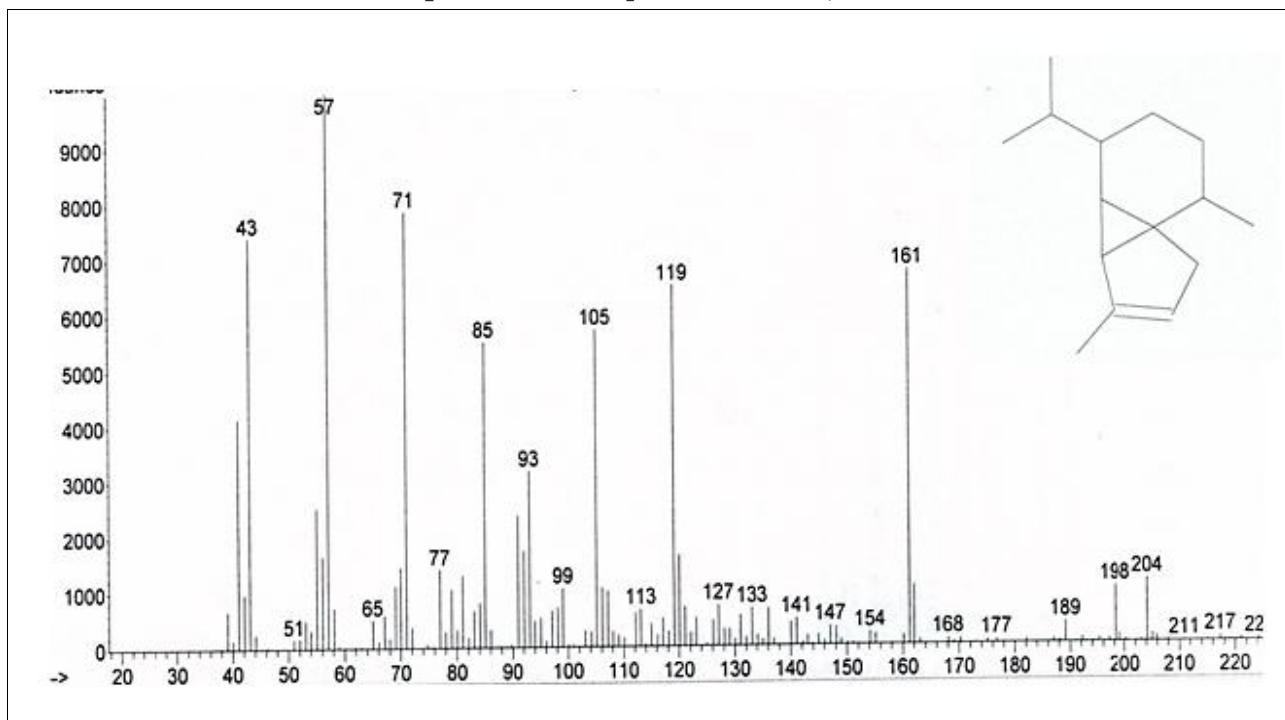


Рисунок 8 – Масс-спектр и структура α-кубегбена

Впервые изучен их состав, выделены полиметоксилированные флавоноиды и производные жирных кислот (октадекадиеновой и октадекатриеновой) в первоцвете весеннем (таблица 3). Сравнительный анализ состава липофильных веществ близкородственных видов первоцветов, произрастающих на территории РФ, подтверждает данные зарубежной литературы о том, что полиметоксилированные флавоноиды являются специфическими хемотаксономическими индикаторными соединениями растений рода первоцвет.

Вещество 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлаван впервые предложено нами в качестве специфического маркера для стандартизации надземной части первоцвета весеннего, что позволит расширить перечень специфических веществ-маркеров для стандартизации ЛРС (патент РФ № 2532999 от 20.01.15 «Новое природное вещество из травы первоцвета весеннего»).

Впервые показано, что растения рода хмель наряду с производными ацилфлороглюцидов, терпеноидов, производных жирных кислот содержат богатый комплекс фенольных соединений (таблицы 1, 3). На основании этого доказано, что растения рода первоцвет и рода хмель могут служить источниками получения гидрофильных и липофильных веществ.

Таблица 3 – Биологически активные соединения, выделенные из растений рода первоцвет и рода хмель

Род	Липофильные БАС	Гидрофильные БАС
<i>Primula</i> L.	Полиметоксилированные флавоноиды: флаван и его производные: 8-метокси-флаван, 3'-метокси-флаван, 3',4'-метилендиокси-5'-метоксифлаван, 5, 6, 2', 6'-тетраметоксифлаван (запотин), 5,6,7,3',4'-пентаметоксифлаван (синенсетинт)	Флавоноиды: Флавоноиды-агликоны (апигенин, кверцетин, кемпферол, таксифолин); Флавоноидные гликозиды (цинарозид, кверцимеритрин, рутин и др.) Кумарины: кумарин, умбеллиферон Феноло- и оксикоричные кислоты: галловая, салициловая; коричная, кофейная феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая, цикориевая кислоты Дубильные вещества: танин, катехин
	Дитерпены (фитол, изофитол)	Тритерпеновые сапонины: урсоловая кислота
	Производные жирных кислот: метиловый эфир пальмитиновой кислоты, метиловый эфир-9,12-октадекадиеновой кислоты, метиловый эфир-9,12,15-октадекатриеновой кислоты, генэйкозан	Органические кислоты: аскорбиновая, лимонная, янтарная, щавелевая и др. Аминокислоты: аспарагин, пролин, глицин, серин, цистеин и др.
<i>Humulus</i> L.	Сесквитерпены: ундеканон, копаен, α -кубебен, α -гумулен, кариофиллен Дитерпены: фитол Производные жирных кислот: пальмитиновая кислота, метиловый эфир-9,12-октадекадиеновой кислоты	Флавоноиды Флавоноиды-агликоны (кверцетин, кемпферол, таксифолин, лютеолин); Флавоноидные гликозиды (цинарозид, рутин, гиперозид); Изофлавоноиды (генистин, геистеин, даидзеин) Кумарины: кумарин, умбеллиферон Феноло- и оксикоричные кислоты: галловая; коричная, кофейная, феруловая, хлорогеновая и др. Стильбены: ресвератрол Дубильные вещества: танин, эпикатехин, ЭГКГаллат
	Стерины (стигмастерол, γ -, β -ситостеролы, α -, β -амирины, β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопириназид)	Органические кислоты: аскорбиновая, лимонная, янтарная и др.
	Производные ацилфлороглюцидов: α - и β -кислоты	Аминокислоты: аспарагин, пролин, глицин, серин, цистеин и др.

3. Морфолого-анатомическое изучение растений рода первоцвет и хмеля обыкновенного

Впервые проведены: морфолого-анатомическое изучение травы первоцвета крупночашечного, сравнительный анализ морфологических и анатомических признаков надземных органов близкородственных видов первоцветов, анатомическое исследование поперечного среза черешка листа первоцвета весеннего методом петиолярной анатомии. Выявлены и количественно охарактеризованы микродиагностические признаки, определяющие подлинность сырья.

Проведенные исследования показали сходство морфологического строения изучаемых видов, имеются лишь незначительные отличия в строении цветочной чашечки. Листья с черешком до 20 см длины, 2–8 см ширины, яйцевидные или яйцевидно-продолговатые, внезапно или постепенно суженные в черешок, городчатые или неравномерно-городчатые по краю, на верхушке тупые, морщинистые, с вдавленными сверху и выступающими снизу жилками, серовато-зеленого цвета. Длина черешков меньше или равна длине листовой пластинки. Цветоносы превышают листья, до 10–30 см длины, округлые, внутри полые. Соцветие зонтиковидное, цветки правильные, наклонены в одну сторону, цветоножки 5–20 мм длины, слабо железисто-опушенные. Прицветники линейно-ланцетные, острые, 5–10 мм длины. Чашечка от трубчато- до ширококолокольчатой формы, перепончатая, угловато-гранистая, от 8 до 20 мм длины. Лепестки венчика ярко-желтые, внутри с оранжевым пятном у основания долей. Запах слабый. Вкус водного извлечения слегка горьковатый, слизистый.

Сравнительный анализ показал близость микродиагностических признаков первоцветов весеннего и крупночашечного.

Клетки верхнего эпидермиса листовой пластинки имеют слегка извилистые, нижнего – сильноизвилистые контуры с тонкими оболочками. Устьица овальной или округлой формы, преимущественно расположены на нижней, изредка – на верхней стороне листа. Замыкающие клетки устьиц имеют почковидную форму. В эпидермисе обеих сторон листа отмечены множественные волоски двух типов – простые (изредка) и железистые (преимущественно) (рисунок 9).

Определены микродиагностические признаки черешка листа: клетки эпидермиса прозенхимной формы с наклонными боковыми стенками; изредка отмечены устьица, имеются волоски – простые и железистые; форма треугольная с роговидными выростами по бокам, проводящая система представлена центральным и четырьмя латеральными пучками.

Клетки цветоносной стрелки таблитчатой формы с наклонными боковыми стенками, кутикула не отмечена, устьица немногочисленны, отмечены волоски двух типов – простые и железистые (рисунок 10).

Клетки эпидермиса чашелистика извилистой формы кутикула не отмечена, имеются многочисленные волоски простого типа.

Венчик имеет однослойный эпидермис. Клетки эпидермиса лепестка неопределенной формы кутикула не отмечена, в области жилки имеются единичные проводящие пучки, представленные сосудами (рисунок 10).

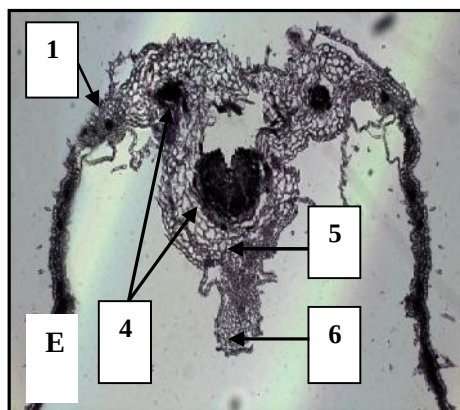
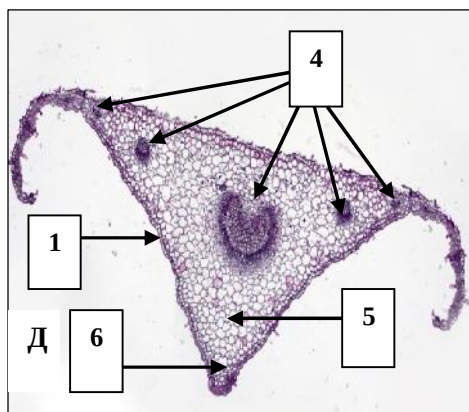
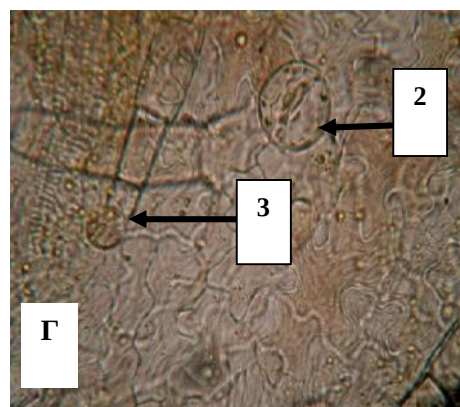
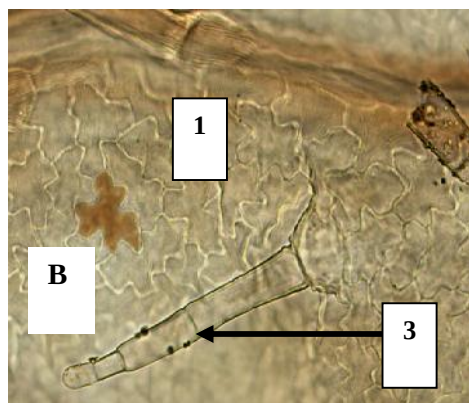
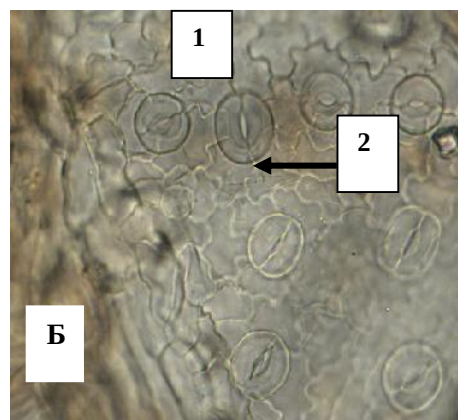
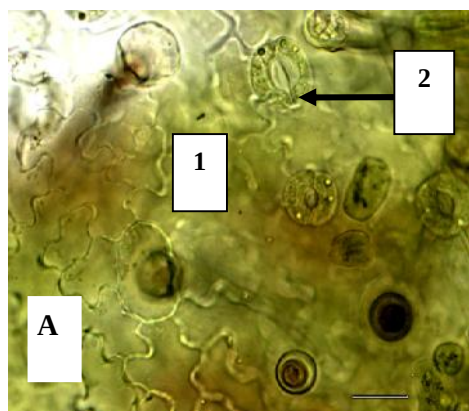


Рисунок 9 – Фрагменты листьев и черешков первоцветов:

А, В – верхний и нижний эпидермис листа (увел.×400); Д – поперечный срез черешка первоцвета весеннего (увел.×100);

Б, Г – верхний и нижний эпидермис листа (увел.×400); Е – поперечный срез черешка первоцвета крупночашечного (увел.×100);

1 – клетки эпидермиса; 2 – устьице; 3 – головчатый волосок; 4 – проводящие пучки; 5 – основная паренхима; 6 – уголковая колленхима

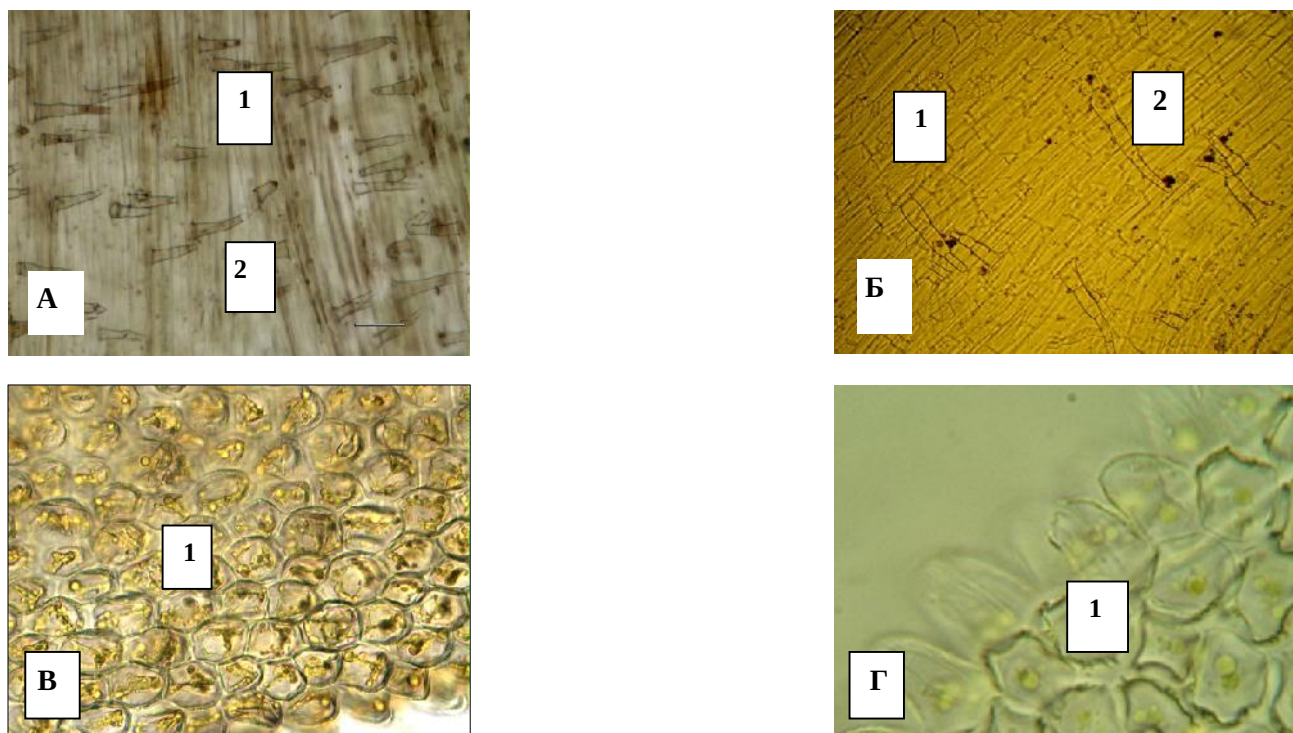


Рисунок 10 – Фрагменты цветоносных стрелок и венчиков первоцветов:
 А, В – эпидермис цветоноса (увел.×100) и венчика (увел.×400) первоцвета весеннего; Б, Г – эпидермис цветоноса (увел.×100) и венчика (увел.×400) первоцвета крупночашечного; 1 – клетки эпидермиса; 2 – волоски

Впервые проведено **морфологическое исследование листьев хмеля обыкновенного** дикорастущего вида и культивируемых сортов «Ранний», «Крылатский», «Подвязный». Выявлены общие характерные признаки, позволяющие провести диагностику сырья: стебель округлой формы, заполненный у основания, выше полый с крючкообразными шипами, характерно наличие узлов в местах прикрепления листьев. На нижней стороне листовых пластинок видны выступающие жилки в форме ребер с многочисленными шипами. Вся поверхность листовых пластинок, особенно верхняя сторона, покрыта многочисленными жесткими волосками. Черешок округлой формы с четко выраженным желобком с лицевой стороны листа, заполненный внутри, у основания имеются прилистники. Окраска стеблей, листьев, черешков от светло-зеленой до темно-зеленой и фиолетовой с промежуточными оттенками.

Впервые проведено анатомо-гистологическое исследование листьев хмеля обыкновенного. Выявлены и количественно охарактеризованы микродиагностические признаки, определяющие подлинность сырья (рисунки 11, 12).

Общие признаки: многоугольные клетки изодиаметрической формы со слабоизвилистыми стенками в верхнем эпидермисе листовой пластинки, более извилистостенными в нижнем. Проводящая система представлена пятью сосудисто-волокнистыми пучками коллатерального типа.

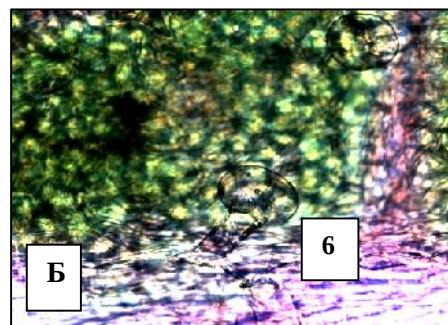
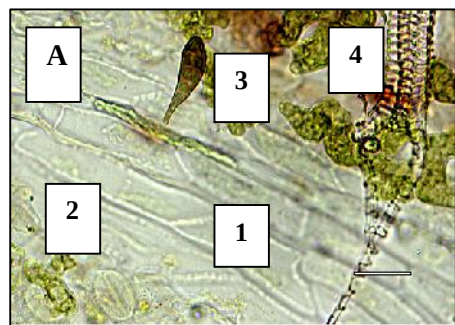
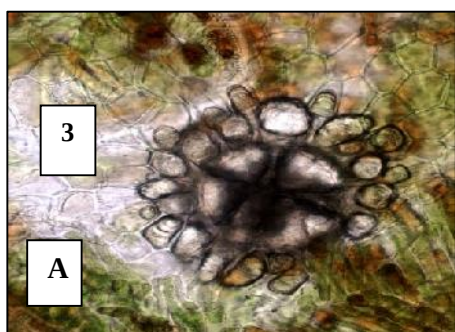
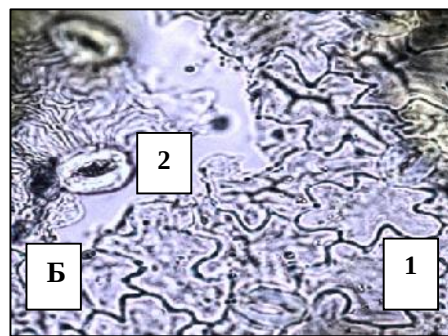
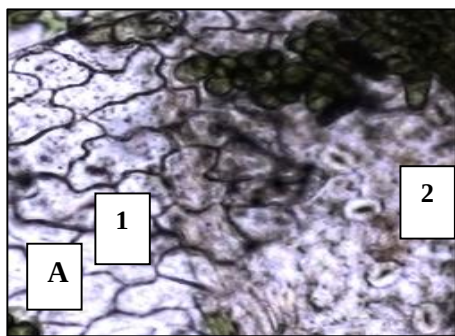


Рисунок 11 – Фрагменты листа хмеля обыкновенного (увел.×400):
 А – фрагмент верхнего эпидермиса; Б – фрагмент нижнего эпидермиса листа
 хмеля обыкновенного; 1 – клетки эпидермиса; 2 – устьица; 3 – желёзки;
 4 – жилка; 5 – волоски простые; 6 – волосок головчатый

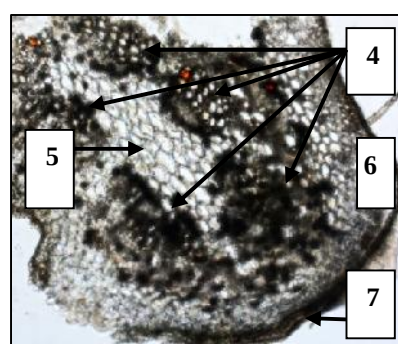
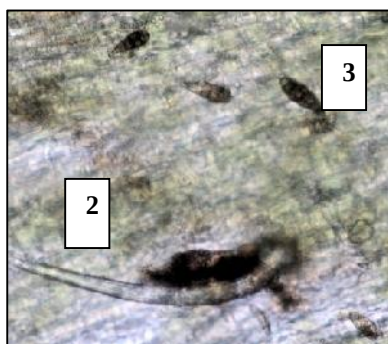
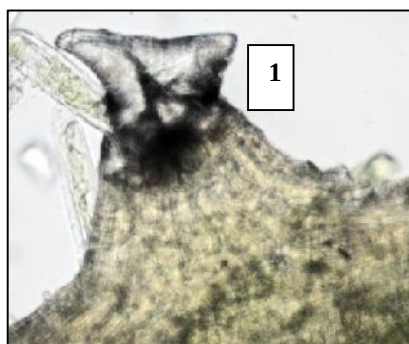


Рисунок 12 – Фрагмент черешка листа хмеля обыкновенного (увел.×100),
 (увел.×400):

1 – волосок Т-образный; 2 – волосок простой; 3 – желёзки; 4 – проводящие
 пучки; 5 – основная паренхима; 6 – угольная колленхима; 7 – эпидермис

В верхнем и нижнем эпидермисе отмечены многочисленные железки, тип «яснотковые», реже булабовидные; имеются простые одноклеточные, головчатые и Т-образные волоски. Проведенный анализ показал практическую идентичность микродиагностических признаков листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, незначительные отличия в размерах клеток верхнего и нижнего эпидермиса листовых пластинок.

4. Стандартизация и разработка нормативной документации на сырье первоцветов и хмеля обыкновенного

В связи с использованием первоцвета в качестве пищевого поливитаминного сырья для его стандартизации использовали следующие показатели: содержание флавоноидов и кислоты аскорбиновой; для листьев хмеля – те же показатели: содержание флавоноидов и производных ацилфлороглюцидов, что и используемые для соплодий хмеля.

Для качественного обнаружения флавоноидов в исследуемых видах сырья разработаны методики ТСХ-анализа на пластинках «Sorbfil» (ПТСХ-АФ-А-УФ). Экспериментально определены оптимальные подвижные фазы, системы растворителей: для травы первоцветов-спирт бутиловый-кислота уксусная ледяная-дистиллированная вода (4:1:2); для листьев хмеля этилацетат-кислота ледяная уксусная -очищенная вода (5:1:1) с последующим детектированием в УФ-свете при длине волны 254 нм. В качестве стандарта в обоих случаях нами использован ГСО рутин. Установлено, что на хроматограмме сырья первоцвета должны обнаруживаться не менее 2 основных зон адсорбций: одна на уровне ГСО рутина, другая с R_s (по рутину) около 1,1, соответствующая гиперозиду, допускается обнаружение дополнительных зон; сырья хмеля – не менее трех зон адсорбции, одна на уровне ГСО рутин, две другие с R_s (по рутину) около 0,56 и 0,68.

Для количественного определения флавоноидов разработаны методики дифференциального спектрофотометрического определения суммы флавоноидов. Определены оптимальные параметры экстракции: экстрагент – раствор спирта этилового 70%, степень измельчения сырья для первоцветов – 1 мм, для листьев хмеля – 3 мм; соотношение сырья и экстрагента 1:10; время экстракции для первоцветов – 30 мин, для листьев хмеля – 45 мин. Спектры поглощения спиртовых извлечений из сырья первоцветов и листьев хмеля с алюминия хлоридом и рутин с алюминия хлоридом совпадают, максимум находится при длине волны 410 нм. Для каждого вида сырья подобраны концентрация и объем алюминия хлорида. Методики количественного определения суммы флавоноидов валидированы по следующим характеристикам: правильность, прецизионность, специфичность, линейность. Предложенными методиками проанализированы по 5 партий сырья первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов. Ошибка

единичного определения с 95% вероятностью в случае сырья первоцветов не превышает 4,25%, сырья хмеля – 3,37%. Содержание суммы флавоноидов в траве первоцвета весеннего находилось в пределах 3,13–5,48%, первоцвета крупночашечного – 3,08–4,25%. Содержание суммы флавоноидов в исследуемых образцах листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов находилось в диапазоне от 2,37 до 3,25%. Установлена норма содержания флавоноидов в траве первоцветов не менее 2%, в листьях хмеля – 1,5%.

Для качественного обнаружения кислоты аскорбиновой в сырье первоцветов разработана методика ТСХ-анализа на пластинках «Sorbfil» (ПТСХ-АФ-А-УФ) в экспериментально подобранной системе растворителей: этилацетат-кислота уксусная ледяная (80:20), с последующим детектированием смесью растворов бромкрезолового зеленого и калия перманганата. В качестве стандарта нами использован СО кислоты аскорбиновой. Установлено, что на хроматограмме должна обнаруживаться зона адсорбции голубого цвета на участке с извлечением из сырья с R_f около 0,45–0,55, идентичная зоне адсорбции кислоты аскорбиновой.

Для количественного определения кислоты аскорбиновой использован спектрофотометрический метод, основанный на цветной реакции кислоты аскорбиновой с фосфорно-молибденовым комплексом. Подобраны оптимальные условия экстракции кислоты аскорбиновой: степень измельчения сырья – 1 мм, экстрагент – 40% спирт этиловый, нагревание на кипящей водяной бане – 30 мин., соотношение сырье – экстрагент – 1:25, экстрагирование проводили трижды по 50 мл экстрагента. Методика валидирована по показателям: линейность, правильность, сходимость, воспроизводимость. Ошибка единичного определения с 95 % вероятностью не превышает 4,44%. С помощью разработанной методики проанализированы исследуемые образцы сырья; содержание аскорбиновой кислоты составило в сырье первоцвета весеннего от 2,01 до 3,61%, первоцвета крупночашечного от 1,56 до 3,54%. Установлена норма содержания кислоты аскорбиновой в траве первоцветов: не менее 0,5%.

Для количественного определения суммы производных ацилфлороглюцидов нами был адаптирован метод алкалометрического титрования, титрант – 0,01 М раствор калия гидроксида, используемый для определения ацилфлороглюцидов в соплодиях хмеля обыкновенного. Согласно полученным экспериментальным данным содержание производных ацилфлороглюцидов в разных образцах сырья колеблется от 11,70 до 12,92%. Ошибка единичного определения с 95% вероятностью не превышает 3,03%. Установлена норма содержания производных ацилфлороглюцидов для листьев хмеля обыкновенного не менее 10%.

Для установления доброкачественности сырья на основании анализа образцов из различных мест заготовки были предложены нормы числовых показате-

телей. С целью стандартизации сырья определены микробиологическая чистота и содержание радионуклидов. Все числовые показатели для измельченного и порошкового сырья травы первоцветов установлены впервые и включены в ТУ 9700-014-26795008-2005 «Трава первоцвета весеннего (ангро), цельное сырье», проект ФС «Первоцвета листья». Для листьев хмеля обыкновенного (цельного, измельченного и порошкового сырья) все числовые показатели установлены впервые и включены в проект ФС «Хмеля обыкновенного листья».

Исследование сроков годности сырья первоцветов и листьев хмеля показало, что хранение сырья в сухом проветриваемом помещении при температуре 18–20°C в течение 2,5 лет для первоцветов, 3,5 года для листьев хмеля практически не влияет на содержание основных групп БАВ, что позволило определить срок годности сырья первоцветов – 2 года, листьев хмеля обыкновенного – 3 года.

С целью оптимизации заготовки и переработки сырья первоцветов и хмеля обыкновенного была изучена динамика накопления основных групп БАВ и определены оптимальные сроки заготовки сырья. Результаты исследования показали, что максимальное содержание основных групп БАВ в траве первоцветов отмечено в период начала и массового цветения, в листьях хмеля обыкновенного – в период полного созревания плодов.

5. Экспериментальное обоснование рационального использования сырья первоцвета весеннего и хмеля обыкновенного

Проведенные исследования показали, что растения рода первоцвет и рода хмель могут служить источниками получения гидрофильных и липофильных веществ. В ходе проведенных исследований установлено, что оптимальным экстрагентом, обеспечивающим максимальный выход основных групп БАВ для исследуемых видов сырья являются водно-спиртовые экстракты. С этой целью изучены и определены оптимальные условия экстракции суммы флавоноидов для травы первоцвета весеннего: экстрагент – 70% спирт этиловый, степень измельчения сырья – 1–3 мм, соотношение сырье-экстрагент – 1:10; для листьев хмеля обыкновенного: экстрагент – 70% спирт этиловый, степень измельчения сырья – 2–3 мм, соотношение сырье-экстрагент – 1:10. Определены технологические свойства для каждого вида сырья – насыпная масса, угол естественного откоса, коэффициент поглощения, степень набухания в воде и в 70% спирте этиловом.

5.1. Разработка технологии густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного и гранул на их основе

Для оптимизации технологического процесса сравнительно изучены традиционные методы экстрагирования, применяемые при получении густых экстрактов: ремацерация, перколяция и реперколяция. Установлено, что оптимальным методом экстрагирования исследуемых видов сырья является перколяция. Эффективность экстрагирования перколяцией составляет 96%. С учетом

подобранных оптимальных условий и изучения выхода БАВ на различных стадиях технологического процесса разработан способ получения ГЭТПВ и ГЭЛХО в лабораторных условиях. Способ включает в себя следующие основные стадии: измельчение сухого сырья, получение, очистка, сгущение водно-спиртового извлечения. Были определены органолептические, физико-химические и технологические свойства полученных экстрактов.

Далее проведены исследования по разработке технологии гранул на основе ГЭТПВ и ГЭЛХО; стандартизации полученных гранул по основным параметрам, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Экспериментально определено, что оптимальным наполнителем является лактоза, соотношение лактозы и высушенного экстракта составило 1:1; оптимальной гранулирующей жидкостью является раствор спирта этилового 70%.

Нами были разработаны способы получения гранул из ГЭТПВ и ГЭЛХО, состоящие из следующих этапов: предварительно высушенные лактозу и высушенные экстракты просеивали через сито № 35, смешивали до однородности, добавляли постепенно при постоянном быстром перемешивании спирт этиловый 70%, готовую пластичную массу продавливали через сито из нержавеющей стали с диаметром отверстий 2 мм. Влажные гранулы сушили тонким слоем в вытяжном шкафу, просеивали с целью отделения мелких и крупных фракций и упаковывали в банки из темного стекла, герметично закрывали. Различные серии гранул исследовали и стандартизировали для определения их подлинности, срока и условий хранения.

Стандартизацию ГЭТПВ, ГЭЛХО, гранул на их основе проводили по методикам качественного и количественного анализа, разработанным для стандартизации соответствующего сырья, в соответствии с принципом унификации методик в ряду: сырье – лекарственная форма.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в образцах ГЭТПВ составляет от 6,68 до 7,31%, ГЭЛХО – от 3,32 до 6,51%.

Содержание суммы флавоноидов в гранулах ГЭТПВ находится в пределах от 5,75 до 6,27%; в гранулах ГЭЛХО – в пределах от 2,83 до 5,46%.

Контроль стабильности гранул ГЭТПВ и ГЭЛХО в процессе хранения и установление сроков годности проводили по качественному и количественному содержанию действующих веществ, времени распадаемости, содержанию влаги, прочности, микробиологической чистоте. Срок годности гранул ГЭТПВ на основании полученных данных установлен 2 года, гранул ГЭЛХО – 3 года.

5.2. Исследование фармакологических свойств густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного

Исследования противогипоксических свойств при профилактическом введении изучаемых экстрактов, проведенные в условиях экспериментальной

нормобарической гипоксии с гиперкапнией, свидетельствуют об антигипоксанта́ной активности ГЭТПВ и ГЭЛХО.

Изучение антиоксидантной активности на модели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, проведенное в следующих модельных системах: генерирующей активные формы кислорода и с использованием суспензии липосом яичного желтка, показало, что растворы ГЭТПВ и ГЭЛХО проявляют прямое антиоксидантное действие (подтверждено патентами РФ на изобретение (№ 2342942 от 10.01.2009; № 2372931 от 20.11.2009).

Присутствие в ГЭТПВ флавоноидов, тритерпеновых сапонинов и кислоты аскорбиновой позволило предположить наличие у него ангиопротекторной активности. Влияние на проницаемость капилляров ГЭТПВ изучали с помощью модифицированного метода К.Н. Монаковой. Результаты эксперимента свидетельствуют о наличии у ГЭТПВ ангиопротекторного действия.

Изучение эндотелиопротекторной активности ГЭТПВ, проведенное на модели эндотелиальной дисфункции, вызванной хроническим аллоксановым диабетом, показало, что ГЭТПВ существенно улучшает вазодилатирующую функцию при эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом, улучшает антиоксидантный статус, а также снижает уровень эндотелина и увеличивает содержания метаболитов NO.

Изучение влияния ГЭЛХО на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в сравнительном аспекте с густым экстрактом из соплодий хмеля обыкновенного (ГЭСХО), полученного по разработанной нами технологической схеме для листьев хмеля, выявило предположительный седативный эффект по всем исследуемым показателям.

Нами определена специфическая ноотропная активность экстрактов на основе хмеля. Оценку антиамнестического действия проводили с применением методики условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). ГЭЛХО и ГЭСХО показывали равноценно положительное влияние на воспроизведение сохранности навыка, что предположительно может свидетельствовать о наличии у них ноотропной активности.

Следовательно, густые экстракты из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного являются перспективными источниками для создания фитопрепаратов на их основе.

Изучение острой токсичности водных растворов ГЭТПВ и ГЭЛХО в дозе до 3000 мг/кг (максимальная доза) позволило отнести их к классу практически нетоксичных соединений.

Таким образом, на основании химического изучения растений рода первоцвет и рода хмель установлено, что имеющиеся в настоящее время данные по их химическому составу не учитывают содержание всех веществ, относящихся к различным классам соединений и вносящих вклад в фармакологическую ак-

тивность. Впервые доказано, что растения рода первоцвет наряду с гидрофильными соединениями содержат и липофильные вещества, впервые изучен их состав, выделены полиметоксилированные флавоноиды и производные жирных кислот. Показано, что липофильные вещества обуславливают эндотелиопротекторную и ангиопротекторную активность густого экстракта из травы первоцвета весеннего и дано соотношение с полученными данными по химическому составу.

Впервые установлено, что растения рода хмель наряду с производными ацилфлороглюцидов, терпеноидов, производных жирных кислот, содержат богатый комплекс фенольных соединений. Показано, что фенольные соединения вносят вклад в антигипоксантные и антиоксидантные свойства густого экстракта из листьев хмеля обыкновенного.

На основании этого доказано, что растения рода первоцвет и рода хмель могут служить источниками получения гидрофильных и липофильных веществ с разноплановой фармакологической активностью, что позволило обосновать и предложить новые фитопрепараты «Экстракт первоцвета густой», «Экстракт листьев хмеля обыкновенного густой». Результаты изучения химического состава свидетельствуют, что наряду с первоцветом весенним возможно использовать и первоцвет крупночашечный, а наряду с соплодиями хмеля – листья хмеля обыкновенного, являющиеся отходами хмелепроизводства.

Результаты проведенных исследований подтверждают целесообразность введения в отечественную номенклатуру официального растительного сырья траву первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного, что расширит сырьевую базу РФ. Комплексное использование надземной части растений рода первоцвет и листьев культивируемых сортов и дикорастущего вида хмеля обыкновенного позволит оптимизировать процесс переработки сырья, что сделает возможным решение задачи рационального использования растительных ресурсов РФ.

ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование гидрофильных и липофильных биологически активных веществ лекарственного растительного сырья представителей рода первоцвет (первоцвета весеннего, первоцвета крупночашечного) и рода хмель (хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов). Установлено наличие полифенольных соединений, тритерпеновых сапонинов, органических и аминокислот, липофильных веществ (полиметоксилированных флавоноидов, терпеноидов, производных жирных кислот и ацилфлороглюцидов).
2. При исследовании состава фенольных соединений представителей рода первоцвет и рода хмель идентифицировано 41 вещество, отнесенное к флавоноидам (полиметоксилированным и изофлавоноидам), простым фенолам, дубильным веществам, кумаринам, фенолокислотам, оксикоричным кислотам,

стильбенам, из которых в индивидуальном виде выделено 30 веществ фенольной природы, а также одно – из группы стеринов. Структура выделенных веществ установлена методами ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQCED, HMBC, хромато-масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии.

3. В сырье первоцветов весеннего и крупночашечного методами ТСХ, УФ-спектроскопии идентифицированы тритерпеновые сапонины, среди которых урсоловая кислота определена впервые. С помощью аминокислотного анализатора и ТСХ установлено наличие 13 аминокислот. Изучен состав органических кислот. Установлено сходство качественного состава основных групп биологически активных веществ изученных близкородственных видов первоцветов.

4. В сырье хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов идентифицированы фитостерины, эфирные масла, производные ацилфлороглюцидов. Из листьев хмеля обыкновенного впервые выделен и идентифицирован β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид; определен качественный состав терпеноидов, установлено наличие специфичных для соплодий хмеля α -гумулена, α -кубебена, кариофиллена и α -кариофиллена. Установлено сходство состава основных групп биологически активных веществ листьев и соплодий культивируемых сортов и дикорастущего хмеля обыкновенного.

5. Впервые проведено морфолого-анатомическое изучение травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного культивируемых сортов «Ранний», «Крылатский», «Подвязный» и дикорастущего вида, выявлены макро- и микродиагностические признаки, позволяющие установить подлинность сырья. Проведены ресурсные исследования первоцвета крупночашечного на территории Республики Башкортостан.

6. Обоснованы подходы к стандартизации сырья первоцветов и хмеля обыкновенного: разработаны методики качественного анализа (метод ТСХ) и количественного определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии (травы первоцветов, листья хмеля обыкновенного), методики качественного анализа (метод ТСХ) и спектрофотометрического определения кислоты аскорбиновой (травы первоцветов), оптимизирована методика алкалометрического определения суммы ацилфлороглюцидов (листья хмеля обыкновенного). Разработаны критерии оценки качества сырья первоцветов, листьев хмеля обыкновенного. Впервые вещество 3',4'-метилendioкси-5'-метоксифлавонол предложено в качестве специфического маркера для стандартизации надземной части первоцвета весеннего.

7. Разработаны способы получения густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного и методы их стандартизации. Предложены лекарственные формы – гранулы на основе густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного, методы их стандартиза-

ции, изучена стабильность при хранении, установлены сроки годности и условия хранения.

8. Густые экстракты из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного являются практически нетоксичными веществами. Для густого экстракта из травы первоцвета весеннего впервые установлено наличие антиоксидантного, антигипоксанта, ангиопротекторного, эндотелипротекторного видов действия. Для густого экстракта из листьев хмеля обыкновенного впервые определены антиоксидантное, антигипоксанта, седативное и ноотропное действия. Густые экстракты из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного являются перспективными источниками для создания фитопрепаратов на их основе.

9. Обоснована целесообразность введения в отечественную номенклатуру официального растительного сырья надземной части первоцвета весеннего в качестве источника антиоксидантных, антигипоксанта, ангио- и эндотелипротекторных средств; показаны пути использования в медицинской практике гранул на основе густого экстракта из травы первоцвета весеннего.

10. Теоретически обоснована и экспериментально доказана целесообразность комплексного использования хмеля обыкновенного, введения в отечественную номенклатуру официального растительного сырья «Хмеля обыкновенного листа», разработки лекарственной формы гранул на основе густого экстракта, что позволит оптимизировать процесс переработки сырья хмеля обыкновенного.

Выявлены дополнительные источники сырья официальных видов первоцвета крупночашечного и хмеля обыкновенного во флоре Башкортостана.

11. Разработаны и утверждены ТУ «Трава первоцвета весеннего» № 9700-014-26795008-2005 (ООО «Травы Башкирии», г. Уфа). Разработан и принят к рассмотрению проект ФС «Первоцвета листа», разработан проект ФСП «Хмеля обыкновенного листа».

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования включают в себя следующие направления, имеющие важное практическое значение: введение в отечественную номенклатуру растительного сырья травы первоцвета весеннего, крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного; углубленное изучение их фармакологической активности; проведение исследований по разработке препаратов на основе изученных видов сырья и их стандартизация.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Латыпова, Г.М. Применение экстракта первоцвета весеннего в восстановительном лечении больных ишемической болезнью сердца / Г.М. Латыпова, Г.В. Соколов, Л.Т. Гильмутдинова [и др.] // **Вестник восстановительной медицины.** – 2007. – № 2 (20). – С. 58-60.

2. Латыпова, Г.М. Исследование состава фенольных соединений первоцвета весеннего, произрастающего во флоре Башкортостана / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, В.Н. Бубенчикова [и др.] // **Башкирский химический журнал**. – 2007. – Т. 14, № 5. – С. 34-36.
3. Латыпова, Г.М. Разработка методики количественного определения флавоноидов в сырье первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, В.Н. Бубенчикова, В.А. Катаев // **Башкирский химический журнал**. – 2007. – Т. 14, № 5. – С. 67-69.
4. Латыпова, Г.М. Выбор метода экстрагирования надземной части первоцвета, произрастающего во флоре Башкортостана, для получения экстракта / Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.Н. Бубенчикова [и др.] // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 101-103.
5. Латыпова, Г.М. Вопросы стандартизации листьев первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 195-197.
6. Латыпова, Г.М. Разработка показателей качества листьев хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, К.А. Пупыкина, С.В. Закиева // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 198-200.
7. Латыпова, Г.М. Исследование качественного и количественного состава флавоноидных соединений густого экстракта первоцвета лекарственного / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, В.Н. Бубенчикова, Г.В. Аюпова // **Химия растительного сырья**. – 2009. – № 4. – С. 113-116.
8. Романова З.Р. Разработка показателей качества травы первоцвета весеннего / З.Р. Романова, Г.М. Латыпова // **Аграрная Россия**. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 100.
9. Латыпова, Г.М. Изучение фармакологических свойств экстракта первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, Л.Т. Гильмутдинова, Г.В. Соколов // **Традиционная медицина**. – 2010. – № 3 (22). – С. 60-63.
10. Латыпова, Г.М. Сравнительный анализ качественного состава полифенольных соединений листьев и соплодий хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, С.Ф. Шафикова, Д.Ф. Галимова // **Традиционная медицина**. – 2011. – № 5 (28). – С. 243-248.
11. Латыпова, Г.М. Получение гранул на основе экстракта травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.А. Катаев, З.Р. Романова // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук**. – 2011. – Т. 13, № 5 (3). – С. 64-67.
12. Латыпова, Г.М. Технология густого экстракта из травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.Н. Бубенчикова, З.Р. Романова // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация**. – 2011. – № 16 (111). – С. 226-231.
13. Латыпова, Г.М. Анатомическое изучение первоцвета крупночашечного / Г.М. Латыпова // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: География. Геоэкология**. – 2011. – № 2. – С. 101-103.
14. Латыпова, Г.М. Стандартизация листьев первоцвета весеннего по показателю «содержание аскорбиновой кислоты» / Г.М. Латыпова, В.Н. Бубенчикова,

- З.Р. Романова, Д.Ф. Галимова // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.** – 2012. – № 10 (129). Выпуск 18/2. – С. 51-56.
15. Латыпова, Г.М. Исследования по содержанию горьких кислот сырья хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, Г.В. Аюпова, В.Н. Бубенчикова [и др.] // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация** – 2012. – № 10 (129). Выпуск 18/2. – С. 65-69.
16. Латыпова, Г.М. Исследование факторов, влияющих на процесс экстрагирования соплодий хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, Е.Д. Батырова, Г.В. Аюпова, Д.Ф. Галимова // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация** – 2012. – № 10 (129). Выпуск 18/3. – С. 54-60.
17. Иксанова, Г.Р. Возможности использования экстракта из травы первоцвета весеннего для первичной профилактики цереброваскулярных нарушений / Г.Р. Иксанова, Г.М. Латыпова, Г.В. Соколов, Г.Я. Ибрагимова // **Медицинский вестник Башкортостана** – 2012. – Том 7, № 5. – С.39-42.
18. Латыпова, Г.М. Содержание флавоноидов в сырье первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, В.Н. Бубенчикова [и др.] // **Фармация.** – 12. – № 6. – С. 20–22.
19. Латыпова, Г.М. Исследование факторов, влияющих на процесс экстракции надземной части хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, Г.В. Аюпова, С.Ф. Шафикова [и др.] // **Традиционная медицина.** – 2012. – № 5. – С. 266-271.
20. Латыпова, Г.М. Оптимизация условий водного извлечения из травы первоцвета весеннего (лекарственного) / Г.М. Латыпова, В.Н. Бубенчикова, Д.Ф. Галимова [и др.] // **Традиционная медицина.** – 2012. – № 5. – С. 271-274.
21. Иксанова, Г.Р. О состоянии здоровья и возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста в РБ с использованием препарата из первоцвета весеннего (лекарственного) / Г.Р. Иксанова, Г.М. Латыпова, Г.В. Соколов, О.И. Уразлина // **Традиционная медицина.** – 2012. – № 5. – С. 104-109.
22. Утарбаева, Г.Х. Изучение фармакологических свойств экстракта листьев хмеля обыкновенного / Г.Х. Утарбаева, Г.М. Латыпова, Д.Ф. Галимова [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2012. – № 6. – С. 258-261.
23. Шафикова, С.Ф. Исследования содержания органических кислот в сырье хмеля обыкновенного / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 86-88.
24. Латыпова, Г.М. Исследование эфирного масла хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, С.Ф. Шафикова, Р.Я. Давлетшина, В.А. Катаев // **Башкирский химический журнал.** – 2013. –Т. 20, № 2. – С. 87-92.
25. Латыпова, Г.М. Оптимизация получения современной лекарственной формы первоцвета весеннего на основании фитохимических и технологических ис-

- следований / Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, Д.Ф. Иванова // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** – 2012. – Т. 15, № 3 (5). – С. 1653-1656.
26. Латыпова, Г.М. Определение содержания альфа-кислот в сырье хмеля обыкновенного методом кондуктометрии / Г.М. Латыпова, Г.В. Аюпова, В.А. Катаев [и др.] // **Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.** – 2013. – № 1. – С. 4-8.
27. Галимова, Д.Ф. Возможность использования растений рода «первоцвет» в медицинской практике / Д.Ф. Галимова, Г.М. Латыпова // **Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.** – 2013. – № 5. – С. 33.
28. Шафикова, С.Ф. Сравнительное изучение содержания органических кислот в листьях и соплодиях хмеля обыкновенного / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова // **Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.** – 2013. – № 5. – С. 47.
29. Латыпова, Г.М. Состав органических кислот в растениях рода первоцвет / Г.М. Латыпова, Д.Ф. Иванова, Р.Я. Давлетшина, О.И. Уразлина // **Сибирский медицинский журнал.** – 2014. – № 3. – С. 96-98.
30. Гильмутдинова, Л.Т. Модификация факторов риска ишемической болезни сердца / Л.Т. Гильмутдинова, С.Х. Камалетдинов, Р.В. Ахмадуллин, А.З. Исхакова, Г.М. Латыпова // **Медицинский вестник Башкортостана. Спец. Выпуск.** – 2006. – Т. 1, № 1: Актуальные вопросы современной фитотерапии: материалы научно-практической конференции. – С. 129-130.
31. Латыпова, Г.М. Изучение состава травы первоцвета весеннего флоры Башкортостана / Г.М. Латыпова, С.В. Закиева, З.Р. Романова // **Химия и Медицина: тезисы докладов VI всероссийского научного семинара с молодежной научной школой.** – Уфа: Гилем, 2007. – С. 154-155.
32. Латыпова, Г.М. К вопросу об изучении антиоксидантной активности экстракта травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, Г.В. Соколов // **Интегративная медицина 2008: материалы международного форума.** – М., 2008. – Ч. III. Лекарственные растительные средства. Фитотерапия. – С. 155-161.
33. Латыпова, Г.М. Изучение антиоксидантных свойств травы Первоцвета / Г.М. Латыпова, Л.Т. Гильмутдинова, З.Р. Романова [и др.] // **Химия и технология растительных веществ: тезисы докладов V Всероссийской научной конференции.** – Сыктывкар; Уфа, 2008. – С. 188.
34. Латыпова, Г.М. Сравнительное изучение качественного состава экстракта и травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова, Г.В. Соколов, Л.Т. Гильмутдинова // **Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической промышленности: сборник научных трудов.** – Пятигорск, 2008. – С. 296-297.
35. Латыпова, Г.М. Исследование антиоксидантной активности экстракта травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, И.Р. Исхаков, Р.Т. Сафаргалиева, З.Р. Романова // **Вопросы теоретической и практической медицины: сборник**

научных трудов 73-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Уфа, 2008. – С. 168-170.

36. Латыпова, Г.М. Изучение качественного состава экстракта листьев хмеля обыкновенного методом спектрофотометрии / Г.М. Латыпова, С.В. Закиева // МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА – 2008: материалы Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан, посвященной Году Социальной поддержки семьи, Дню медицинского работника. – Уфа, 2008. – С. 111-114.

37. Латыпова, Г.М. Сравнительное изучение методов экстрагирования лекарственного растительного сырья / Г.М. Латыпова, А.К. Ахмадиева, С.Р. Мусалимова, З.М. Искандарова // МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА – 2008: материалы Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан, посвященной Году Социальной поддержки семьи, Дню медицинского работника. – Уфа, 2008. – С. 157-158.

38. Латыпова, Г.М. Исследование качественного состава экстракта хмеля обыкновенного листьев / Г.М. Латыпова, С.В. Закиева, З.М. Искандарова, О.И. Уразлина // Фармация из века в век: труды научно-практической конференции. – СПб., 2008. – Ч. III. Анализ и стандартизация лекарственных средств. – С. 84-87.

39. Латыпова, Г.М. Исследование количественного состава флавоноидных соединений густого экстракта хмеля обыкновенного листьев / Г.М. Латыпова, С.В. Закиева, З.М. Искандарова, С.Ф. Шафикова // Актуальные проблемы регионоведения: труды 3-й международной научной конференции. – Курск, 2008. – С. 120-123.

40. Латыпова, Г.М. Некоторые результаты фармакогностического исследования листьев хмеля обыкновенного / Г.М. Латыпова, С.В. Закиева // Аграрная Россия. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 88.

41. Латыпова, Г.М. Изучение качественного состава фенольных соединений первоцвета крупночашечного / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова // Аграрная Россия. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 89.

42. Латыпова, Г.М. Определение технологических свойств и числовых показателей травы первоцвета весеннего / Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, З.Р. Романова, З.М. Искандарова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С. 176-177.

43. Латыпова, Г.М. Определение запасов сырья травы первоцвета крупночашечного в районах Башкирии / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С. 73-75.

44. Латыпова, Г.М. Ангиопротекторное действие раствора экстракта травы первоцвета / Г.М. Латыпова, Н.Ж. Басченко, С.Ф. Габдрахманова, Н.С. Макара // Химия растительных веществ и органический синтез: тезисы докладов Всероссийской научной конференции. – Сыктывкар, 2009. – С. 70.

45. Пупыкина, К.А. Изучение содержания аминокислот в различных сортах хмеля обыкновенного / К.А. Пупыкина, Г.М. Латыпова, С.В. Закиева // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: материалы VIII Международного симпозиума. – М.: Изд-во РУДН, 2009. – Т. 1. – С. 114-117.
46. Латыпова, Г.М. Фармакогностическое изучение первоцвета крупночашечного флоры Башкортостана / Г.М. Латыпова, З.Р. Романова // Современная фармацевтическая наука и практика: традиции, инновации, приоритеты: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции / под ред. акад. РАМН, проф. Г.П. Котельникова. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО САМГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 133-134.
47. Галимова, Д.Ф. К вопросу об изучении полифенольных соединений листьев хмеля обыкновенного флоры Башкортостана / Д.Ф. Галимова, Г.М. Латыпова // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки II: сборник работ молодых ученых международной научно-практической конференции. – Владикавказ, 2011. – Ч. 1. – С. 191-193.
48. Галимова, Д.Ф. Определение технологических свойств и числовых показателей сырья хмеля обыкновенного флоры Башкортостана / Д.Ф. Галимова, Е.Д. Батырова, С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова [и др.] // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии (7-9 декабря 2011, г. Пермь). – Пермь, 2011. – С. 197-200.
49. Галимова, Д.Ф. Разработка технологии водного извлечения из травы первоцвета весеннего / Д.Ф. Галимова, Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина // Традиции и инновации фармацевтической науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 45-летию фармацевтического факультета КГМУ / под ред. В.А. Лазаренко [и др.]. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 132-134.
50. Галимова, Д.Ф. Разработка технологии водного извлечения из травы первоцвета весеннего / Д.Ф. Галимова, Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: сборник материалов II Международной научно-практической конференции (26 апреля 2012 г., г. Белгород) / под ред. проф. И.В. Спичак. – Белгород: ИПК НИУ «БелГУ», 2012. – С. 132-134.
51. Галимова, Д.Ф. Перспективы использования первоцвета весеннего как импортозамещающего лекарственного растительного сырья / Д.Ф. Галимова, Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.А. Катаев // Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2012. – С. 35-38.

52. Латыпова, Г.М. Изучение фенольных соединений растений рода первоцвет (Primula) / Г.М. Латыпова, В.Н. Бубенчикова, З.Р. Романова // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы докладов VIII Международного симпозиума (2-5 октября 2012 г., г. Москва) / отв. ред. Н.В. Загоскина. – М.: ИФР РАН; РУДН, 2012. – С. 592-596.
53. Шафикова, С.Ф. Сравнительное изучение качественного состава фенолкарбоновых кислот в листьях и соплодиях хмеля обыкновенного / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 458-463.
54. Шафикова, С.Ф. Сравнительное изучение качественного состава флавоноидов в листьях и соплодиях хмеля обыкновенного методом тонкослойной хроматографии / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции / под ред. В.А. Морозова; Сев.-Осет. гос. ун-т им. К.Л. Хетагурова. – Владикавказ: Изд-во СОГУ, 2013. – С. 220-225.
55. Шафикова, С.Ф. Технология густого экстракта из листьев хмеля обыкновенного / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.А. Катаев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 28-36.
56. Шафикова, С.Ф. Микроскопическое исследование листьев хмеля обыкновенного / С.Ф. Шафикова, Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.А. Катаев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 23.-27.
57. Латыпова, Г.М. Установление товароведческих показателей сырья первоцвета весеннего для изготовления фильтр-пакетов / Г.М. Латыпова, В.Н. Бубенчикова, Д.Ф. Галимова [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 61-65.

Патенты

1. Средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантной активностью: пат. № 2342942 Рос. Федерация / Латыпова Г.М., Романова З.Р., Соколов Г.АВ., Иксанова Г.Р., Галимов Ш.Н., Гильмутдинова Л.Т., Катаев В.А., Бубенчикова В.Н., Исхаков И.Р., Сафаргалиева Р.Т., Камалетдинов С.Х.; заявитель и патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – № 2007144096/15; заявл. 16.11.07; опубл. 10.01.09., Бюл. № 1.
2. Способ лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с использованием экстракта травы первоцвета весеннего: пат. 2353378 Рос. Федерация / Латыпова Г.М., Соколов Г.В., Романова З.Р., Галимов Ш.Н., Гильмутдинова Л.Т., Иксанова Г.Р., Камалетдинов С.Х.; заявитель и патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – № 2008102824/14; заявл. 16.01.08; опубл. 27.04.09., Бюл. № 12.
3. Антиоксидантное средство растительного происхождения: пат. 2372931 Рос. Федерация / Латыпова Г.М., Гильмутдинова Л.Т., Закиева С.В., Галеева А.Х.,

Круглова Н.Н., Камалетдинов С.Х., Янтурина Н.Х., Сыртланова Э.Р., Галимов Ш.Н., Искандарова З.М., Бубенчикова В.Н., Давлетшина Р.Я., Шафикова С.Ф., Лукманова Г.Ф.; заявитель и патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – № 2008125593; заявл. 23.06.08; опубл. 20.11.09., Бюл. № 32.

4. Новое природное вещество из травы первоцвета весеннего: пат. № 2532999 Рос. Федерация / Латыпова Г.М., Бубенчикова В.Н., Куркин В.А., Катаев В.А., Иванова Д.Ф., Салихов Ш.М.; заявитель и патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – № 2013144706/04; заявл. 04.10. 2013; опубл. 20.01.15., Бюл. № 2.

Монографии

1. Растения рода «первоцвет» как перспективные источники профилактических и лекарственных средств: монография / Г.М. Латыпова, В.Н. Бубенчикова, В.А. Катаев, З.Р. Романова. – Уфа: ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2011. – 108 с.

Учебные пособия

1. Биологически активные добавки к пище: состав и применение: учебное пособие, рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России / сост.: Г.М. Батталова (Латыпова), Г.В. Аюпова, Г.Р. Иксанова; ГОУ ВПО БГМУ МЗ и СР РБ. – Уфа, 2008. – 102 с.

Методические рекомендации

1. Применение антиоксидантов в коррекции оксидантного стресса у больных ишемическим инсультом: методические рекомендации для врачей / Л.Б. Новикова, Г.Р. Иксанова, Э.И. Сайфуллина, Г.М. Латыпова [и др.]; МЗ РБ. – Уфа, 2008. – 30 с.

Список сокращений

БАВ – биологически активные вещества
БАС – биологически активные соединения
БХ – бумажная хроматография
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств
ГЭЛХО – густой экстракт из листьев хмеля обыкновенного
ГЭСХО – густой экстракт из соплодий хмеля обыкновенного
ГЭТПВ – густой экстракт из травы первоцвета весеннего
ГХ/МС – газовая хроматография/масс-спектрометрия
ЛРС – лекарственное растительное сырье
НД – нормативная документация
СО – стандартный образец
ТСХ – тонкослойная хроматография

ЛАТЫПОВА ГУЗЕЛЬ МИНУЛЛОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ
РОДА *PRIMULA* L. И РОДА *HUMULUS* L.**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450077, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 22–73–50, факс 22–37–51.

Подписано в печать 03.03.2015 г.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,82.

Тираж 100. Заказ № 859.

